

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch
Prof. Dr. G. Schütterle

**Verhalten von Blutgasen, Laktat und Pyruvat
im arteriellen und venösen Blut
und deren Beeinflussung durch Actihaemyl^R
bei arterieller Verschlußkrankheit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Winfried Kluge
aus Zschopau

Gießen 1972
Verlag

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch
Prof. Dr. G. Schütterle

**Verhalten von Blutgasen, Laktat und Pyruvat
im arteriellen und venösen Blut
und deren Beeinflussung durch Actihaemyl^R
bei arterieller Verschlußkrankheit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Winfried Kluge
aus Zschopau

Gießen 1972



Dekan: Prof. Dr. H. J. Staudinger

Referent: Prof. Dr. F. Heinrich

Correferent: Prof. Dr. G. Szasz

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Untersuchungsgang und Methodik	4
1. Patientengut	4
2. Versuchsablauf	4
a) Untersuchungsreihe I	4
b) Untersuchungsreihe II	6
3. Beschreibung des Ergometers	7
4. Untersuchung der Säure-Basen-Verhältnisse im Blut	8
a) Theoretische Grundlagen	8
b) Bestimmungsmethode	11
c) Apparatur	11
d) Technik der Bestimmung	12
5. Enzymatische Bestimmung von Laktat und Pyruvat	15
a) Physikalisch-chemische Grundlagen	15
b) Pyruvat-Bestimmung	16
c) Laktat-Bestimmung	16
6. Methodik der Untersuchungsreihe II	17
a) pH-Bestimmung	17
b) Sauerstoffdruck im Blut	18
c) Kohlensäuredruck im Blut	18
d) Sauerstoff-Sättigung, Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß im Blut	18
7. Statistische Auswertung	18

III. Ergebnisse	19
A. Versuchsreihe I	19
1. Belastung der Versuchspersonen	19
2. Stoffwechselgrößen	20
a) pH-Wert	20
b) aktueller Kohlensäuredruck	22
c) Standard-Bikarbonat	23
d) Basen-Überschuß	24
e) Laktat-Pyruvat-Bilanz	25
e ₁) Laktat	25
e ₂) Pyruvat	27
e ₃) Laktat/Pyruvat-Quotient	28
B. Versuchsreihe II	30
1. Belastung der Versuchspersonen	30
2. Stoffwechselgrößen	30
a) pH-Wert	30
b) Sauerstoffdruck und Sauerstoff-Sättigung	31
c) Kohlensäuredruck	33
d) Standard-Bikarbonat	34
e) Basen-Überschuß	35
IV. Diskussion und Schlußfolgerungen	37
V. Zusammenfassung	47
VI. Literaturverzeichnis	48
VII. Tabellarischer Anhang	55

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die arterielle Verschußkrankheit ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Anpassungsfähigkeit der arteriellen Blutzufuhr an den erhöhten Stoffbedarf der Gewebe. Dieses Mißverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage kann bereits in Ruhe bestehen (Stadium III und IV dieser Erkrankung) oder erst bei erhöhtem Bedarf, das heißt während der Muskel-tätigkeit, manifest werden (Stadium II). Infolge der Durchblutungsinsuffizienz entwickelt sich in dem zirkulationsge-störten Gebiet ein Sauerstoff- und Substratmangel, der zur Inhibition des unter normalen Bedingungen aeroben Metabo-lismus der Zelle zugunsten anaerober, im Hinblick auf die Energieausbeute weniger ergiebiger Stoffwechselprozesse führt.

Die Energiebereitstellung in Form energiereicher Phos-phate erfolgt in der Muskelzelle unter aeroben Bedingungen im wesentlichen durch oxydative Spaltung von Glucose bzw. deren Speicherform Glycogen. In geringerem Maße sollen im Muskel auch freie Fettsäuren umgesetzt werden (GERLACH, 10). Beim oxydativen Abbau der Glucose werden drei Reaktionsfol-gen durchlaufen, nämlich Glycolyse, Zitronensäurezyklus und Atmungskette. Als Endprodukte werden CO_2 und H_2O ausgeschie-den.

Bei Sauerstoff-Mangel steht die Glycolyse im Vordergrund des Stoffwechselgeschehens, wobei Glucose bis zur Brenz-traubensäure und durch weitere Reduktion zur Milchsäure ab-gebaut wird.

Der energetische Gewinn pro Molekül Glucose beträgt bei der oxydativen Spaltung insgesamt 38 Moleküle Adenosintri-phosphat, bei der Glycolyse hingegen nur 2 Moleküle.

Eine ausreichende Energielieferung kann daher bei intra-zellulärer Hypoxie nur durch entsprechende Steigerung der Glycolyse aufrecht erhalten werden, die sich auf der einen

Seite durch gesteigerten Substratumsatz, auf der anderen Seite durch Anhäufung der glycolytischen Endprodukte Brenztraubensäure und Milchsäure äußert. Da sich zwischen den intra- und extrazellulären Konzentrationen dieser beiden leicht diffusiblen Metaboliten ein von der Durchströmung unabhängiges Diffusionsgleichgewicht einstellt (HOHORST, KREUZ und BÜCHER, 21), ermöglicht die Untersuchung der arterio-venösen Laktat-Pyruvat-Bilanz Rückschlüsse auf das Ausmaß der intrazellulären Hypoxie, bzw. den Grad der arteriellen Minderdurchblutung (FRIEDEMANN und BABORKA, 9; HUCKABEE, 23, 24; CARLSON und PERNOW, 7, 8).

Die bei gesteigerter Glycolyse vermehrt gebildeten sauren Metabolite Pyruvat und in besonderem Maße Laktat führen zu einem Anstieg der Wasserstoffionen-Konzentration, der nicht ohne Rückwirkung auf die dem Organismus zur Verfügung stehenden Puffer-Systeme bleiben kann.

Durch Untersuchungen an einem Kollektiv von Patienten mit arterieller Verschußkrankheit der unteren Extremitäten sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Welche Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt treten während der Muskelarbeit in Extremitäten mit einem arteriellen Verschuß auf?
- 2.) Ist die Mikro-Methode nach ASTRUP geeignet, diese Veränderungen zu erfassen?
- 3.) Lassen sich Beziehungen herstellen zwischen den mit der Methode nach ASTRUP erfaßbaren Veränderungen und dem Verhalten des Laktats und Pyruvats?
- 4.) Ist das Präparat Actihaemyl^R in der Lage, den Säure-Basen-Haushalt der durchblutungsgestörten Extremität in Ruhe bzw. nach Belastung zu beeinflussen?

Daß durchblutungssteigernde Medikamente, vor allem ATP-haltige, eine Verbesserung des Laktat-Pyruvat-Quotienten unter Muskelbelastung herbeiführen können, ist durch ausge-

dehnte Untersuchungen von HILD, BRECHT und Mitarbeitern (17, 18, 19) bekannt. Ob eine Verbesserung der Stoffwechselsituation ohne Änderung der Durchblutungsgröße möglich ist, sollte mit dem Präparat Actihaemyl^R geprüft werden. Dieser eiweißfreie Extrakt aus Kälberblut führt nach in-vitro-Untersuchungen von JAEGER, LEYBOLD, MITTENZWEI, STAUDINGER, von WALDSTÄTTEN (25), PICHOTKA, JAEGER, PAPE, SCHEITHAUER (28) und anderen zu einer Steigerung des oxydativen Zellstoffwechsels. Einer Prüfung dieser Annahme in vivo sollen die vorgelegten Untersuchungen dienen.

II. UNTERSUCHUNGSGANG UND METHODIK

Bei den im folgenden ausgeführten Untersuchungen wurde das Verhalten der verschiedenen Stoffwechselgrößen (Laktat, Pyruvat, pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, Standard Bikarb, Basen-Überschuß, O_2 -Sättigung) im arteriellen und venösen Blut der minder-durchbluteten Extremität in Ruhe, nach Muskelbelastung, sowie während und nach intraarterieller Applikation von Actihaemyl^R untersucht und bei einem Teil der Probanden mit den venösen Werten der kontralateralen, während des ganzen Versuchsablaufs ruhenden Extremität verglichen.

1. Patientengut

Wir untersuchten in zwei Versuchsreihen nach verschiedenen Methoden insgesamt 32 Personen, davon 31 Männer und 1 Frau, im Alter von 19 - 73 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 57,4 Jahren.

Es handelte sich um Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten vom Oberschenkel- oder peripheren Typ im klinischen Stadium II - IV nach FONTAINE. Die teils ein-, teils doppelseitige Lokalisation der obliterierenden Gefäßveränderungen war klinisch und oscillographisch, sowie in 28 Fällen angiographisch bestätigt.

2. Versuchsablauf

a) Untersuchungsreihe I

Nach bequemer Lagerung des Patienten auf einem Untersuchungsbett wurde in Lokalanästhesie mit 5 - 10 ml 1%-iger Novocainlösung die Arteria und Vena femoralis des von der Gefäßobliteration betroffenen und später zu belastenden Beins, sowie die Vena femoralis des kontralateralen, während des ganzen Versuchsablaufs ruhenden Beins unterhalb des Leistenbandes mit Mandrin-Flügelkanülen punktiert. Nach 30

Minuten absoluter Ruhe erfolgte die erste Entnahme von Blutproben mit Einmal-Plastikspritzen (Fa. Braun, Melsungen). Für die Untersuchung des Säure-Basen-Haushalts nach ASTRUP entnahmen wir je 1,5 ml Blut aus allen 3 punktierten Gefäßen, für Laktat- und Pyruvatbestimmungen je 3 ml aus der Arterie und Vene derselben Seite. Danach ließen wir den Patienten mit dem erkrankten Bein nach Metronom mit einer Frequenz von 45 Plantarflexionen pro Minute an dem unten beschriebenen Beinergometer so lange treten, bis stärkere Schmerzen in der Wadenmuskulatur angegeben wurden und objektiv ein deutliches Nachlassen der Leistung erkennbar war. Über die erreichte Gesamtarbeit bzw. Leistung siehe Abschnitt III, Kapitel A. 1. Unmittelbar nach Beendigung der Belastung wurden Blutproben in derselben Weise wie bei der ersten Entnahme gewonnen. Im Anschluß an die Blutentnahme ruhte die Versuchsperson 15 Minuten in bequemer entspannter Lage, worauf die dritte Blutentnahme erfolgte. Sodann infundierten wir dem weitere 15 Minuten ruhenden Patienten mit einer Infusionsmaschine (Perfusor der Fa. Braun, Melsungen) und einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml/min Actihaemyl^R in 50%-iger Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung durch die in der Arteria femoralis liegende Kanüle. Nach erneuter Blutentnahme ließen wir den Patienten bei weiterlaufender Infusion am Ergometer dieselbe Arbeit leisten wie bei der ersten Belastung und führten wieder unmittelbar nach Abbruch der Belastung die letzte Blutentnahme durch.

Nach diesem Programm wurde das Verhalten der minder-durchbluteten und belasteten Extremität an 19 Patienten im einmaligen Versuch beobachtet. Bei einem weiteren Patienten mit doppelseitigen arteriellen Strombahneinengungen wiederholten wir den Versuch an einem anderen Tag in gleicher Weise, jedoch so, daß nun die kontralaterale Extremität belastet wurde.

b) Untersuchungsreihe II

Zur Kontrolle der Stoffwechselveränderungen, die wir während der ersten Versuchsreihe besonders im venösen Blut der belasteten Extremität beobachteten, untersuchten wir 12 weitere Patienten, bei denen wir uns aber nach Entnahme der arteriellen Ruhewerte auf die Abnahme von Blut allein aus der Vena femoralis des belasteten Beins beschränkten. Dabei ließen wir den Versuchsablauf im wesentlichen unverändert und verlängerten lediglich die Erholungspause nach der ersten Belastung bis zum Beginn der Infusion von 15 auf 30 Minuten.

Die Bestimmung eines Teils der untersuchten Stoffwechselgrößen erfolgte in der zweiten Versuchsreihe jedoch nach einer anderen Methode, indem neben dem pH-Wert und dem Kohlendioxyd-Partialdruck zusätzlich der Sauerstoff-Partialdruck im Blut direkt gemessen und die übrigen Daten des Säure-Basen-Status aus einem von THEWS (40) entwickelten Nomogramm ermittelt wurden.

Auch unter den Personen der zweiten Versuchsreihe befand sich ein Patient mit doppelseitigen arteriellen Verschlüssen, bei dem an zwei verschiedenen Tagen das Stoffwechselverhalten beider minderdurchbluteter Extremitäten untersucht wurde.

In den Abbildungen und Tabellen bedeutet die Kennzeichnung der einzelnen Versuchsabschnitte:

- 1 Ausgangswert nach 30 Minuten Ruhe
- 2 nach Belastung der durchblutungsgestörten Extremitäten bei gleichzeitig ruhender kontralateraler Extremität
- 3 nach 15 Minuten (bzw. in der 2. Untersuchungsreihe 30 Minuten) Ruhe
- 4 nach 15 Minuten intraarterieller Infusion von Actihaemyl^R
- 5 nach Belastung der durchblutungsgestörten Extremität während intraarterieller Infusion von Actihaemyl^R.

3. Beschreibung des Ergometers

Zur individuell dosierbaren Belastung der Unterschenkelmuskulatur verwendeten wir ein von HILD (16) entwickeltes Beinergometer. Dieses besteht aus einem im Sinne der Plantar- und Dorsalflexion des Fußes beweglich an der Untersuchungsliege montierten Pedal. Auf der Drehachse des Pedals ist eine Rolle angebracht, an der mittels Seilzug ein Gewicht aufgehängt ist, so daß das Pedal mit entsprechender Kraft gegen den Fuß gedrückt wird. Die Drehachse des Pedals und die Bewegungsachse des oberen Sprunggelenks liegen bei richtiger Lagerung des Fußes in einer Linie, wodurch bei Plantarflexion gegen den Widerstand des Gewichtszuges im wesentlichen eine isolierte Belastung der von der Durchblutungsstörung meist am stärksten betroffenen Wadenmuskulatur erreicht wird. Das Ergometer wurde von uns durch einen Mechanismus zur Registrierung der geleisteten Arbeit vervollständigt, indem wir ein Zahnrad, das an einem Punkt seines Umfangs mit einem elektrischen Kontakt versehen ist, so auf die Achse des Pedals montierten, daß es bei jeder Plantarflexion von einer Mitnehmerzunge ein entsprechendes Stück weitergedreht wird.⁺⁾ Bei Vollendung einer Umdrehung schließt sich durch Berührung zweier Kontakte ein Stromkreis, so daß mittels eines EKG-Direktschreibers eine kurzzeitige Auslenkung von der Null-Linie registriert werden konnte. Aus dem Umfang der Seilrolle und dem angehängten Gewicht läßt sich die für eine volle Umdrehung zu leistende Arbeit nach der Formel

$$\begin{aligned} \text{Arbeit} &= \text{Gewicht} \times \text{Höhe} \\ \text{oder Arbeit} &= \text{Gewicht} \times 2 \pi r \end{aligned}$$

berechnen, da die Summe der Einzelhübe bei einer ganzen Umdrehung dem Umfang der Seilrolle entspricht.

^{+) Herr} Dr. H. Braun möchte ich an dieser Stelle für die Herstellung und den Einbau des Registriergerätes danken.

4. Untersuchung der Säure-Basen-Verhältnisse im Blut

a) Theoretische Grundlagen

Störungen im Säure-Basen-Haushalt des Organismus werden entweder durch einen Überschuß von Säure bzw. Mangel an Base (Azidose) oder einen Mangel an Säure bzw. Überschuß von Base (Alkalose) verursacht. Da derartige Zustände das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes beeinflussen, sind diese Störungen durch geeignete Blutanalysen zu erkennen.

Zur Erläuterung der Begriffe sei die Definition von BRØNSTEDT angeführt, wonach Säuren Stoffe sind, die Wasserstoff-Ionen abgeben (Protonen-Donatoren), z.B. HCl (Salzsäure), H_2CO_3 (Kohlensäure), NH_4^+ (Ammonium) usw., Basen dagegen sind Stoffe, die Wasserstoff-Ionen aufnehmen (Protonen-Akzeptoren), z.B. HCO_3^- (Bikarbonat), NH_3 (Ammoniak), HPO_4^- (sekundäres Phosphat) usw.

Einen geeigneten leicht meßbaren Parameter zur Kennzeichnung der Säure-Basen-Situation im Blut stellt dessen aktueller pH-Wert dar. So wird die Acidose durch Erniedrigung, die Alkalose hingegen durch Anstieg des pH angezeigt. Die pH-Messung allein ist aber für klinische Fragestellungen nicht ausreichend, da sie keine Aufschlüsse darüber gibt, auf welche Weise die Veränderungen im Säure-Basen-Stoffwechsel entstanden sind. Ätiologisch muß nämlich zwischen respiratorischen, das heißt von der Kohlensäureausscheidung durch die Lungen abhängigen, und nicht respiratorischen oder metabolischen, das heißt den Umsatz aller übrigen Säuren und Basen im Organismus erfassenden Störungen, unterschieden werden.

Während die respiratorischen Störungen durch Abweichungen der arteriellen CO_2 -Tension von der Norm gekennzeichnet sind, lassen sich die metabolischen Störungen von den ersten nur durch Elimination der durch Ventilationseinflüsse bedingten Veränderungen scharf abgrenzen. Dies geschieht unter standardisierten Bedingungen, das heißt nach Sauerstoffsättigung und Äquilibration der Blutprobe bei einem bestimm-

ten Kohlensäuredruck (40 mmHg) und 38°C. Die dabei in der Blutprobe vorhandene Bikarbonatmenge wird als Standard-Bikarbonat bezeichnet und gilt als Maßstab für ausschließlich metabolische Störungen. Das aktuelle Bikarbonat gibt dagegen den Bikarbonatgehalt des Blutes bei dem tatsächlich vorliegenden Kohlensäuredruck (PCO_2) an. Die Beziehung zwischen dem pH und dem Bikarbonat-Kohlensäuresystem wird durch die Gleichung von HENDERSON und HASSELBALCH formuliert:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)}$$

$$\text{oder} \quad \text{pH} = 6,11 + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{PCO}_2 \times 0,03)}$$

Zur Kennzeichnung des Säure-Basen-Haushalts wurden in den letzten Jahren zusätzliche Begriffe eingeführt (SIGAARD-ANDERSEN, 35; SINGER und HASTINGS, 39), die in der folgenden Übersicht zusammen mit den bereits erwähnten Meßgrößen definiert und mit Normalwerten angegeben werden.

<u>Meßgröße</u>	<u>Definition</u>	<u>Normalwert</u>
Aktueller pH:	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration	7,38 - 7,42
Aktueller PCO_2 :	CO_2 -Partialdruck bzw. Konzentration der undissoziierten Kohlensäure im Blut	36 - 40 mmHg
Standard-Bikarbonat:	Bikarbonat-Konzentration im Plasma unter standardisierten Bedingungen, das heißt nach O_2 -Sättigung und Äquilibration der Blutprobe bei einem PCO_2 von 40 mmHg und 38°C	21 - 25 mval/l

<u>Meßgröße</u>	<u>Definition</u>	<u>Normalwert</u>
Aktuelles Bikarbonat:	tatsächlicher Bikarbonat- gehalt einer anaerob ent- nommenen Blutprobe bei 38°C	
Basen- Überschuß:	Dieser Wert gibt die Menge von überschüssigen Basen oder bei negativem Vorzei- chen von Säuren in mval/l Blut an, bezogen auf einen Nullpunkt, der dem norma- len Mittelwert von Stan- dard-Bikarbonat von 22,9 mval/l entspricht.	0 ± 2,3 mval/l
Gesamt-CO ₂ :	Summe des chemisch (als Bi- karbonat) und des physika- lisch gebundenen CO ₂ im Blut	
Puffer-Basen:	Summe sämtlicher Puffer- Anionen im Blut (Bikarbo- nat, Proteinat und Hämö- globinat)	von der Hb-Kon- zentration und dem Eiweißge- halt des Serums abhängig

Um eine Störung im Säure-Basen-Haushalt zu erkennen und zu charakterisieren, bedarf man jedoch nicht sämtlicher dieser aufgeführten Größen. Durch pH-Wert, aktuellen CO₂-Partialdruck, Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß lassen sich Acidosen und Alkalosen nach Ursache und Ausmaß ein-
stufen. Die übrigen Meßgrößen liefern darüber hinaus keine weiteren wesentlichen Informationen. Sie können sogar selbst bei erheblichen pH-Veränderungen als Indikator metabolischer oder respiratorischer Veränderungen völlig wertlos sein. So fanden wir z.B. das aktuelle Bikarbonat im venösen Blut

selbst bei starkem pH-Abfall durch Anhäufung saurer Metaboliten und gleichzeitigen Anstieg des CO_2 -Druckes nahezu unverändert, da Bikarbonat auf der einen Seite zur Pufferung verbraucht, auf der anderen Seite jedoch durch CO_2 -Überschuß entsprechend der Gleichung von HENDERSON und HASSELBALCH neu gebildet wurde. Aus dem gleichen Grunde zeigten sich in diesen Fällen auch nur uncharakteristische Schwankungen des Gesamt- CO_2 . Auch die Verwendung der Puffer-Basen als weitere Meßgröße bringt keine zusätzlichen Vorteile (MÜLLER-PLATHE, 27). Wir wählen daher als Parameter der Säure-Basen-Veränderungen bei den folgenden Untersuchungen den pH-Wert, den aktuellen CO_2 -Druck, Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß.

b) Bestimmungsmethode

Die genannten Meßgrößen wurden nach der von ASTRUP, SIGGAARD-ANDERSEN und Mitarbeitern (1, 2, 3, 35, 36, 37, 38) ausgearbeiteten Mikro-Methode bestimmt.

Bei diesem Verfahren sind drei pH-Messungen in jeder Blutprobe erforderlich. Die erste Messung wird im unveränderten Blut vorgenommen, während die beiden anderen Messungen nach Äquilibrierung mit zwei verschiedenen CO_2/O_2 -Gemischen erfolgen. Alle übrigen Säure-Base-Daten können dann mittels der gemessenen pH-Werte aus dem von SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL (37) konstruierten Nomogramm abgelesen werden.

c) Apparatur

Die pH-Messungen wurden mit der ASTRUP-Mikro-Ausrüstung (Modell AME 1 der Firma Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. In dieser Apparatur sind pH-Meter, temperaturgeregeltes Elektrodensystem und Äquilibriereinrichtung kombiniert. Das nach Prinzipien von SANZ (32) gebaute Mikro-Elektrodensystem besteht aus einer stationären, mit gesättigter KCL-Lösung gefüllten Kalomelelektrode und einer beweglichen

Kapillar-Glaselektrode. In die letztere wird die zu untersuchende Blutprobe durch eine rüsselförmige Polyvinylkapillare eingesaugt. Beim eigentlichen Meßvorgang taucht diese Polyvinylkapillare in die KCL-Lösung der Kalomelelektrode ein, wodurch eine Flüssigkeitsbrücke zwischen Kalomelelektrode und Glaselektrode hergestellt wird.

An die Äquilibriereinrichtung sind zwei Gasdruckflaschen angeschlossen, die CO_2/O_2 -Gemische mit ca. 4 und 8 % CO_2 enthalten. Der genaue CO_2 -Gehalt wird vor dem Einsetzen der Gasflaschen in die Apparatur gasometrisch bestimmt und der Partialdruck nach der Formel

$$P_{\text{CO}_2} = \frac{\text{Barometerdruck} - 50}{100} \times \text{CO}_2 \%$$

(Druck des Wasserdampfes bei $38^\circ\text{C} = 50 \text{ mm Hg}$)

berechnet.

d) Technik der Bestimmung

Mit einer 2 ml Plastikspritze werden aus dem punktierten Blutgefäß ca. 1,5 ml Blut entnommen und sofort mehrere mit Heparinfluorid präparierte Glaskapillaren (Länge 80 mm, Inhalt 60 μl) blasenfrei damit gefüllt. Dieser Vorgang muß rasch und ohne Luftzutritt erfolgen, indem die Kapillare direkt in den Konus der Spritze geschoben und nach vollständiger Füllung und Einführung eines 8 mm langen rostfreien Stahlstifts an beiden Enden mit einer Dichtungsmasse verschlossen wird. Durch mehrmaliges Hin- und Herbewegen des Stahlstifts mit einem kleinen Hufeisenmagnet wird der Inhalt der Kapillare sorgfältig gemischt. Um auch für Doppelbestimmungen genügend Blut zur Verfügung zu haben, ist es zweckmäßig, bei jeder Blutentnahme insgesamt sechs Kapillare zu füllen. Die derart vorbereiteten Proben können bis zur weiteren Verarbeitung auf Eis mehrere Stunden aufbewahrt werden.

Sobald das Gerät auf die Betriebstemperatur von 38°C erwärmt ist, wird das pH-Meter mit zwei Standardpufferlösungen, die auf pH-Werte von 7,381 und 6,840 eingestellt sind, geeicht.

Zur Messung des aktuellen pH-Wertes nehmen wir eine der gefüllten Kapillaren aus dem Eisbad und trocknen sie mit einem Zellstofftupfer ab. Nach erneutem Mischen werden die verschlossenen Enden mit einer Ampullensäge abgeschnitten, die flexible Polyäthylenspitze der Elektrode wird in die Kapillare eingeführt und der Inhalt vorsichtig in die Elektrodenkapillare eingesaugt. Nun wird die Glaselektrode in Meßposition gebracht. Dabei taucht die blutgefüllte Polyvinylspitze in die gesättigte Kaliumchloridlösung der stationären Elektrode ein. Der aktuelle pH-Wert kann an der Skala des pH-Meters direkt abgelesen werden. Nach Absaugung des Blutes aus der Kapillare und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung und Aqua dest. ist die Elektrode wieder meßbereit.

Zum Äquilibrieren werden die entsprechenden Tonometriergefäße mit dem Inhalt von je zwei Blutkapillaren gefüllt und 5 Minuten lang unter Zustrom der beiden CO_2/O_2 -Gemische geschüttelt. Nach erneuter Eichung des pH-Meters bestimmt man nun die beiden pH-Werte des äquilibrierten Blutes.

Das zur Ermittlung der übrigen Säure-Base-Daten verwendete Nomogramm von SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL (37) wird durch ein Koordinatensystem gebildet, dessen Abscisse in linearem Maßstab die pH-Werte und dessen Ordinate in logarithmischen Maßstab die Kohlensäure-Drucke in mmHg anzeigt. In dieses Koordinatensystem sind zwei gekrümmte Kurven für Pufferbasen und Basen-Überschuß sowie eine bei pCO_2 von 40 mmHg parallel zur Abscisse verlaufende Gerade für Standard-Bikarbonat eingezeichnet (s. Abb. 1).

Da zwischen dem pH-Wert und dem Logarithmus des Kohlendruckes im Blut eine annähernd lineare Beziehung besteht (PETERS, 28), läßt sich für jede untersuchte Blutprobe

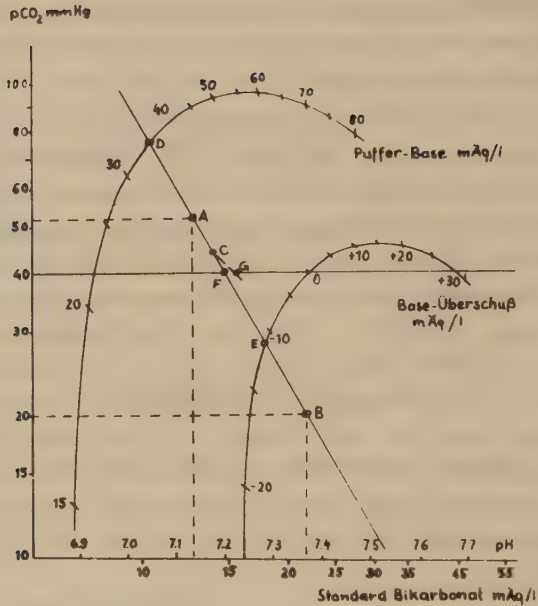


Abb. 1

eine je nach der Pufferkapazität unterschiedlich geneigte Gerade konstruieren. Diese wird durch zwei Punkte A und B festgelegt, die den beiden pH-Werten nach Äquilibrierung bei zwei verschiedenen CO_2 -Drucken entsprechen. Wenn der aktuelle pH-Wert auf dieser pH/log $p\text{CO}_2$ -Linie markiert ist (Punkt C), läßt sich der aktuelle CO_2 -Druck der Blutprobe auf der Ordinate ablesen. Puffer-Base, Basen-Überschuß und Standard-Bikarbonat ergeben sich aus den Schnittpunkten D, E, F der pH/log $p\text{CO}_2$ -Geraden mit den entsprechenden Kurven des Nomogramms. Wird eine Gerade mit der Neigung -1 (Isokarbonatlinie) durch Punkt C gelegt, so kann aus deren Schnittpunkt G mit der Standardbikarbonatlinie die tatsächliche Bikarbonatkonzentration des Blutes ermittelt werden.

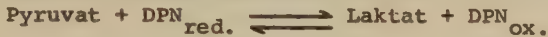
Der Gesamt- CO_2 -Gehalt ergibt sich aus der Summe von tatsächlichem Bikarbonatgehalt und physikalisch gebundener Kohlensäure:

$$\text{Gesamt } \text{CO}_2 = \text{aktuelles Bikarbonat} + (0,03 \cdot p\text{CO}_2).$$

5. Enzymatische Bestimmung von Laktat und Pyruvat

a) Physikalisch-chemische Grundlagen

Die quantitative Bestimmung von Laktat und Pyruvat im Blut beruht auf der durch die Laktatdehydrogenase (LDH) katalysierten Reaktion



Da die Umsetzung stöchiometrisch in beiden Richtungen abläuft, wird je Mol Laktat ein Mol DPN zu DPNH reduziert, je Mol Pyruvat ein Mol DPNH zu DPN oxydiert. Aus den Extinktionsänderungen, die wir spektrophotometrisch in einem der Absorptionsmaxima des DPNH (bei $\lambda = 365 \text{ nm}$) messen, können daher die Laktat- bzw. Pyruvatkonzentrationen ermittelt werden: die Laktatkonzentration durch Bestimmung der DPNH-Extinktionszunahme, die Pyruvatkonzentration durch Bestimmung des DPNH-Extinktionsabfalles (KUBOWITZ und OTT, 26; HESS, 14, 15; HOHORST, 20). Einzelheiten der Methodik entnehmen wir den Arbeiten von GOTTSCHLING (12) und BRECHT (4).

Durchführung der Bestimmungen:

Wir pipettieren in eine Reihe von Zentrifugenröhrchen je 5 ml 6%-iger Perchlorsäure, bestimmen das Gewicht der gefüllten Röhrchen auf der NETTLER-Waage bis auf die dritte Stelle nach dem Komma und stellen die Röhrchen in einen Eiskasten.

Jeweils 3 ml Blut wurden sofort nach der Entnahme in die vorbereiteten Röhrchen mit eiskalter Perchlorsäure gegeben und 1 Minute lang mit einem Glasstab verrührt. Nachdem

alle Proben auf diese Weise enteiweißt sind, nehmen wir die Röhrchen aus dem Eiskasten, trocknen sie sorgfältig ab und bestimmen erneut das Gewicht derselben. Aus der Gewichts-differenz und dem spezifischen Gewicht des Blutes (1,057) können wir das genaue Blutvolumen in jedem Röhrchen berechnen. Nach dem Wägen werden die Röhrchen 20 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert.

b) Pyruvat-Bestimmung

Herstellung der Reagenzien:

Phosphatlösung (zur Entfernung des Perchlorats):

19,2 g K_2HPO_4 (Merck Nr. 5100) werden mit Wasser ad 100 ml aufgefüllt.

DPN_{red.}-Lösung: 10 mg DPN_{red.} (Boehringer-Mannheim) werden in 5 ml Wasser aufgelöst.

LDH-Lösung (Boehringer-Mannheim): Konzentration 2 mg/ml.

Ansatz:

2 ml Zentrifugierüberstand werden mit 0,7 ml Phosphatpuffer versetzt, 15 Minuten eisgekühlt stehen gelassen und anschließend 10 Minuten nachzentrifugiert. 2 ml des Überstandes werden in eine Quarzküvette von 10 mm Schichtdicke pipettiert und mit geeichter Pipette 0,1 ml DPNH-Lösung hinzugegeben. Nach vorsichtigem Umrühren wird die Extinktion abgelesen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 0,01 ml LDH gestartet und die zweite Extinktionsmessung nach 4 Minuten vorgenommen. Die Extinktionsdifferenz ΔE wird der Konzentrationsberechnung zugrunde gelegt.

c) Laktat-Bestimmung

Herstellung der Reagenzien:

Glycocollpuffer (nach HOHORST):

7,5 g Glycocoll (Merck Nr. 4201) und 2,2 g Semicarbazid werden mit Wasser gelöst und mit 4 n NaOH auf pH = 9,6 eingestellt. Dann wird mit Wasser ad 100 ml aufgefüllt.

DPN_{ox.}-Lösung: 100 mg DPN (Boehringer-Mannheim) werden in 5 ml Wasser gelöst.

LDH-Lösung: wie zur Pyruvat-Bestimmung.

Ansatz:

1 ml Zentrifugierüberstand wird mit 1 ml Wasser verdünnt. In eine 10 mm Quarzküvette pipettieren wir 2 ml Glycocollpuffer, 0,2 ml des verdünnten Zentrifugierüberstandes und 0,2 ml DPN-Lösung. Wir starten die Reaktion durch Zugabe von 0,02 ml LDH und lesen die Extinktion nach 45 Minuten gegen einen Reagenzien-Leerwert ab.

Die Berechnung der Pyruvat- und Laktatkonzentrationen erfolgte nach den Formeln

$$c_{BTS} = 431,5 \cdot E \cdot \frac{V_{Bl+P}}{V_{Bl}} \quad \mu\text{Mol/l}$$

$$c_{MS} = 7331 \cdot E \cdot \frac{V_{Bl+P}}{V_{Bl}} \quad \mu\text{Mol/l}$$

(Dabei bedeutet V_{Bl} = Volumen der Blutmenge und
 V_{Bl+P} = Volumen Blut + Perchlorsäure).

Die Genauigkeit der Methode wurde mittels Eichkurven überprüft. Dabei konnte bestätigt werden, daß innerhalb der für unsere Untersuchungen in Betracht kommenden Konzentrationsbereiche von Pyruvat und Laktat lineare Beziehungen zwischen den Konzentrationen der eingesetzten Testlösungen und den entsprechenden Extinktionsdifferenzen bzw. Extinktionen bestehen.

6. Methodik der Untersuchungsreihe II

a) pH-Bestimmung

Die pH-Messung im anaerob entnommenen Vollblut erfolgte wie bei der ersten Versuchsreihe mit der Kapillarglas-

elektrode der ASTRUP-Mikro-Ausrüstung (AME 1, Fa. Radiometer, Kopenhagen).

b) Sauerstoffdruck (P_{O_2} , mmHg)

Der Sauerstoffdruck wurde entsprechend den Angaben von GLEICHMANN und LÜBBERS (11) polarographisch mit der stabilisierten Ganzglas-Platinelektrode (Fa. Eschweiler, Kiel) im Blut direkt gemessen.

c) Kohlensäuredruck (P_{CO_2} , mmHg)

Die Messung des CO_2 -Druckes im Blut wurde ebenfalls nach GLEICHMANN und LÜBBERS (11a) mit der teflonüberzogenen Glaselektrode (Fa. Eschweiler, Kiel) durchgeführt.

d) Die O_2 -Sättigung des Blutes, Standard Bikarbonat und

Basen-Überschuß wurden unter Verwendung des vorher bestimmten pH, des O_2 -Druckes sowie der Hämoglobinkonzentration aus dem von THEWS (40) angegebenen Nomogramm ermittelt.

7. Statistische Auswertung

Nach den von SACHS (31) angegebenen Formeln berechneten wir die Mittelwerte der Stichprobenverteilungen $\bar{x}$, die Standardabweichungen s und die Standardfehler $s_{\bar{x}}$ und prüften die Signifikanz der Differenzen von Mittelwertpaaren P mit dem "WILCOXON-Test für Paardifferenzen".

Herrn Dr. Rahlfs möchte ich an dieser Stelle für Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken.

III. ERGEBNISSE

A. Versuchsreihe I

1. Belastung der Versuchspersonen

Nach den Erfahrungen zahlreicher Vorversuche, bei denen Probanden eines gleichartig zusammengesetzten Krankengutes am Beinergometer nach konstant eingestellter Metronomfrequenz von 45 Plantarflexionen pro Minute belastet wurden, hatten die während der Ergometerarbeit zunehmenden Wadenschmerzen nach 10 Umdrehungen der Registrierscheibe, entsprechend einer geleisteten Arbeit von 58,9 mkg, einen Grad erreicht, der zum Abbrechen der Belastung zwang. Diesen Wert legten wir als angestrebte Sollgröße den im Rahmen unserer Untersuchungen durchgeführten Doppelbelastungen zugrunde.

In der 21 Untersuchungen umfassenden 1. Versuchsreihe wurde der Sollwert von 58,9 mkg in 12 Fällen erreicht. 3 Patienten konnten die vorgegebene Arbeitsleistung wegen frühzeitig einsetzender Wadenschmerzen nicht aufbringen, während in 6 Fällen nach erreichtem Arbeitssoll noch keine Beschwerden angegeben und diese Probanden bis zur Schmerzgrenze weiterbelastet wurden.

Im Mittel wurden dabei 62,27 mkg in einer Zeit von 147,7 sec aufgebracht, was einer Leistung von 0,422 mkg/sec entspricht.

Allein 1 Patient, der mit 40% der Soll-Belastung die geringste Leistung aufbrachte, hob sich aus dem Gesamtkollektiv durch besonders schwere Verschlüsse an den Abgängen der Unterschenkelarterien und ungenügende Kollateralisation hervor. Bei den übrigen Patienten ließen sich dagegen keine deutlichen Beziehungen zwischen den angiographisch dargestellten Gefäßveränderungen, deren Lokalisation und den teilweise recht unterschiedlichen Ergometerleistungen erkennen.

Während intraarterieller Infusion von Actihaemyl^R wurde jede Versuchsperson nochmals in gleichem Maße belastet wie beim ersten Mal. Dabei traten bei 2 Patienten im Verlaufe der wiederholten Belastung keine Schmerzen mehr auf, 9 Probanden gaben geringere Schmerzen an, während in 10 Fällen bei der zweiten Belastung keine Unterschiede bezüglich der Intensität der Wadenschmerzen geäußert wurden.

Objektiv dagegen beobachteten wir, daß die meisten Probanden bei gleicher Frequenz der Fußbewegungen kräftiger und weiter ausholend gegen das Pedal traten, so daß in 15 Versuchen das Arbeitssoll bereits nach kürzerer Zeit erreicht war. Die für die durchschnittlich geleistete Arbeit von 62,27 mkg benötigte Zeit betrug bei der 2. Belastung im Mittel 139,5 sec, damit 8,2 sec weniger als im ersten Arbeitsversuch, was einer Leistung von 0,446 mkg/sec entspricht.

2. Stoffwechselgrößen

a) pH-Wert (Tab. 1a, 1b, 1c; Abb. 2)

Im Femoralvenenblut der beiden untersuchten Extremitäten wurden in Ruhe im Mittel annähernd gleiche pH-Werte gemessen ($\text{pH} = 7,368$ und $7,369$). Der mittlere arterielle pH war dagegen mit $7,394$ deutlich alkalischer als die venösen Werte.

Nach der ersten Belastung kam es im venösen Blut der arbeitenden Extremität (Vene I) zu einem hoch signifikanten pH-Abfall von $7,368$ auf $7,279$ ($P < 0,01$). Nur geringfügig, um $0,005$ bzw. $0,008$ Einheiten im Mittel, fielen die pH-Werte im Venenblut des ruhenden Beins (Arterie I).

Nach 15 Minuten Ruhe waren im Blut der drei untersuchten Blutgefäße die Ausgangsverhältnisse wieder annähernd erreicht.

Während der nun folgenden intraarteriellen Infusion von Actihaemyl^R stieg der pH-Wert im venösen Blut des perfun-

dierten Beins hoch signifikant um 0,011 Einheiten an ($P < 0,01$). Ein dagegen nur unwesentlicher pH-Anstieg um durchschnittlich 0,003 Einheiten wurde in der Vergleichsvene (Vene II) und um 0,005 Einheiten in der Arterie gemessen.

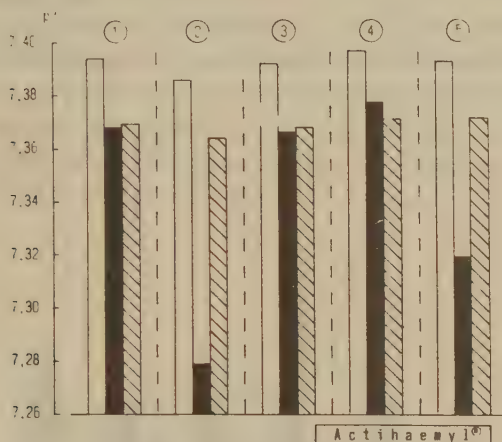


Abb. 2: Veränderungen des pH-Wertes im Blut der Arteria femoralis und Vena femoralis des belasteten Beins, sowie der Vena femoralis des ruhenden Beins.

Nach wiederholter Ergometerbelastung bei gleichzeitig weiterlaufender Applikation von Actihaemyl^R fiel der mittlere pH-Wert in Vene I von 7,377 auf 7,319 erneut deutlich ab ($P < 0,001$), wobei dieser pH-Sprung aber nur 65,1% des nach Belastung ohne Behandlung gemessenen pH-Abfalls betrug. Der Unterschied zwischen den beiden vor und nach Behandlung beobachteten Belastungswerten ist hoch signifikant ($P < 0,01$).

In Vene II trat nach der Belastung keine Änderung des pH-Wertes ein, während in der Arterie ein nur geringfügiger

giger, nicht signifikanter Abfall um 0,004 Einheiten gemessen wurde (Abb. 1).

b) Aktueller CO_2 -Druck (Tab. 2a, 2b, 2c; Abb. 3)

Signifikante Änderungen des aktuellen CO_2 -Druckes wurden nur in Vene I gemessen, während die CO_2 -Spannung in Vene II und Arterie I unter allen Versuchsbedingungen unverändert blieb. Die arterielle CO_2 -Spannung lag bei allen Messungen durchschnittlich 3,1 mmHg tiefer als die entsprechenden Werte in Vene II.

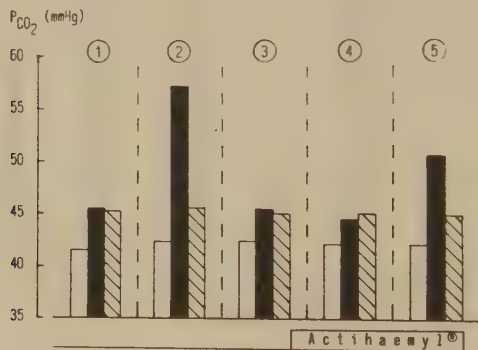


Abb. 3: Änderungen des Kohlensäure-Druckes im Blut der Arteria femoralis $\square$ und Vena femoralis $\blacksquare$ des belasteten Beins, sowie der Vena femoralis $\square$ des ruhenden Beins.

In Ruhe war der mittlere CO_2 -Druck in beiden Venen nahezu gleich.

Nach Belastung kam es in Vene I zu einer Zunahme der CO_2 -Spannung von 45,5 auf 57,0 ($p < 0,01$). Innerhalb der Ruhezeit von 15 Minuten sank der CO_2 -Druck wieder zum Ausgangswert ab.

Während der Actihaemyl^R-Infusion fiel die CO_2 -Spannung um durchschnittlich 0,6 mmHg weiterhin ab ($p < 0,05$).

Im 2. Belastungsversuch stieg der CO_2 -Druck wieder deutlich an ($p < 0,01$), die CO_2 -Druckerhöhung betrug jedoch im Mittel nur 51% der im ersten Belastungsversuch gemessenen Zunahme der CO_2 -Spannung. Die nach beiden Belastungsversuchen gemessenen venösen CO_2 -Drucke unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$).

c) Standard-Bikarbonat (Tab. 3a, 3b, 3c; Abb. 4)

Unter Ruhebedingungen fanden wir in den untersuchten Gefäßen nur geringe Unterschiede des Standard-Bikarbonatgehaltes. Der höchste Wert lag mit durchschnittlich 24,2 mval/l in Vene I vor. Im Mittel 23,9 mval/l betrug der Standard-Bikarbonatgehalt in Vene II.

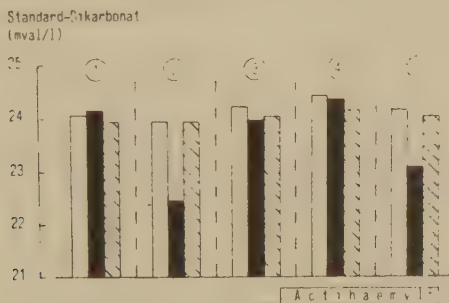


Abb. 4: Änderungen des Standard-Bikarbonats im Blut der Arteria femoralis (□) und Vena femoralis (■) des belasteten Beins, sowie der Vena femoralis (▨) des ruhenden Beins

Nach Belastung kam es in Vene I zu einer statistisch gesicherten Abnahme des Standard-Bikarbonats von durchschnittlich 1,7 mval/l. In Vene II und Arterie I ergaben sich dagegen keine wesentlichen Änderungen.

Nach 15 Minuten Ruhe war in Vene I die Ausgangslage praktisch wieder erreicht. Eine geringe Zunahme des Stan-

dard-Bikarbonats war dabei in Vene II und Arterie I zu beobachten.

Nach 15 Minuten Infusion mit Actihaemyl^R konnte eine weitere geringe Zunahme des Standard-Bikarbonats von 0,4 mval/l in Vene I gesichert werden ($p < 0,01$). Weniger deutlich und statistisch nicht zu sichern waren zu gleicher Zeit leichte Anstiege in Vene II und Arterie I.

Im zweiten Belastungsversuch nahm das Standard-Bikarbonat in Vene I wiederum ab ($p < 0,01$), jedoch lag der Bikarbonatverlust von durchschnittlich 1,3 mval/l deutlich niedriger als im ersten Belastungsversuch. Die Differenz beider Belastungswerte von im Mittel 0,6 mval/l konnte statistisch gesichert werden ($p < 0,01$). Demgegenüber nur geringfügige Abnahmen des Standard-Bikarbonats von durchschnittlich 0,1 bzw. 0,3 mval/l wurden in Vene II bzw. Arterie I gemessen.

d) Basen-Überschuß (Tab. 4a, 4b, 4c; Abb. 5)

Die mittleren Werte für den Basen-Überschuß betrugen unter Ruhebedingungen in Vene I +0,39 mval/l, in Vene II +0,07 und in der Arterie +0,28.

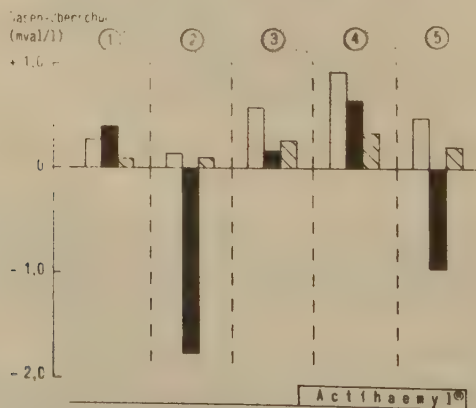


Abb. 5: Änderungen des Basen-Überschusses im Blut der Arteria femoralis (weiß) und Vena femoralis (schwarz) des belasteten Beins, sowie der Vena femoralis (schraffiert) des ruhenden Beins.

Nach Belastung kam es in Vene I zu einem hoch signifikanten Abfall auf $-1,81 \text{ mval/l}$ ($p < 0,01$), das entspricht einem Basenverbrauch von $2,20 \text{ mval/l}$ im Mittel. Praktisch keine Veränderung trat in Vene II ein, während in der Arterie des belasteten Beins nur ein unwesentlicher, statistisch nicht zu sichernder Abfall, entsprechend einem Basenverbrauch von $0,15 \text{ mval/l}$ zu verzeichnen war.

Nach 15 Minuten Ruhe fanden wir, von geringen Differenzen abgesehen, in den drei Gefäßen praktisch der Ausgangslage wieder entsprechende Werte vor.

Während der Infusion mit Actihaemyl^R stieg in Vene I der Basen-Überschuß auf $+0,63 \text{ mval/l}$ an, entsprechend einem Basenzuwachs von $0,48 \text{ mval/l}$ ($p < 0,01$). Gleichfalls statistisch gesichert ist der Anstieg von $0,26 \text{ mval}$ ($p < 0,05$) in der Arterie. Dagegen nicht zu sichern war der geringfügige Anstieg des Mittelwertes in Vene II von $0,08 \text{ mval/l}$.

Die zweite Belastung führte wieder zu einem deutlichen Abfall der Basen-Überschuß-Kurve in Vene I bis auf $-0,95 \text{ mval/l}$, was einem Basenverbrauch von $1,58 \text{ mval/l}$ entspricht ($p < 0,01$). Dieser Abfall des Basenüberschusses ist signifikant geringer ($p < 0,01$) als der unter Belastung ohne Actihaemyl^R-Infusion beobachtete Sprung. In Vene II und Arterie I fanden wir nach der zweiten Belastung einen Rückgang des Basen-Überschusses von $0,16$ bzw. $0,34 \text{ mval/l}$.

e) Laktat-Pyruvat-Bilanz (Abb. 6)

e₁) Laktat (Tab. 5a, 5b, 5c)

Unter Ruhebedingungen streuten die Laktatkonzentrationen im femoralvenösen Blut der kranken Extremität bei einem Mittelwert von $1333,8 \text{ } \mu\text{Mol/l}$ im Bereich von $1041 - 1635 \text{ } \mu\text{Mol/l}$.

Die arteriellen Konzentrationen lagen mit $1198,2 \text{ } \mu\text{Mol/l}$ niedriger, wenn auch hier die Werte zwischen 682 und $1613 \text{ } \mu\text{Mol/l}$ streuten. Die sich aus diesen Werten ergeben-

de arterio-venöse Differenz von $+135,5 \mu\text{Mol/l}$ läßt auf eine Laktatbildung in der durchblutungsgestörten Extremität bereits unter Ruhebedingungen schließen.

Nach Belastung nahm der venöse Milchsäuregehalt bei allen Patienten unterschiedlich stark zu, so daß im Mittel ein Anstieg auf $3211,0 \mu\text{Mol/l}$, das heißt auf das 2,4-fache des Ruhewertes resultierte ($p < 0,01$).

Im arteriellen Blut fanden wir bei einer leichten Zunahme der Laktat-Konzentration in 9 Fällen und einer geringfügigen Abnahme in 2 Fällen einen durchschnittlichen Anstieg auf $1378,3 \mu\text{Mol/l}$, das entspricht dem 1,2-fachen des Ausgangswertes ($p < 0,02$). Aus der erheblichen Steigerung der Laktatproduktion in den minderdurchbluteten Gliedmaßen resultiert ein ebenfalls signifikanter Anstieg der arterio-venösen Differenz auf $+1832,7 \mu\text{Mol/l}$ ($p < 0,01$).

Nach einer Ruhepause von 30 Minuten, in deren zweiter Hälfte Actihaemyl^R intraarteriell infundiert wurde, fanden wir sowohl den venösen ($1149,5 \mu\text{Mol/l}$) als auch den arteriellen ($971,0 \mu\text{Mol/l}$) Mittelwert leicht unter die entsprechenden Ausgangswerte abgesunken. Die arterio-venöse Differenz von $+178,5 \mu\text{Mol/l}$ liegt etwas höher als vor der Belastung. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Nach erneuter Belastung unter gleichzeitiger Actihaemyl^R-Infusion reagierten wieder sämtliche Patienten mit einem Anstieg der Milchsäure im venösen Blut, der jedoch bei einem Mittelwert von $2409,2 \mu\text{Mol/l}$ signifikant ($p < 0,01$) niedriger als im ersten Belastungsversuch ohne Infusion lag.

Im arteriellen Blut kam es in 9 Fällen zu einem mäßigen Anstieg, in 2 Fällen zu einem geringen Abfall, insgesamt aber zu einem Anstieg des Mittelwertes auf $1150,3 \mu\text{Mol/l}$ ($p < 0,05$), der damit ebenfalls niedriger als nach Belastung ohne Actihaemyl^R lag ($p < 0,05$). Für die arterio-

venöse Differenz ergibt sich daraus $+1258,8 \mu\text{Mol/l}$, somit eine deutlich geringere Laktatbildung der arbeitenden Gliedmaße unter dem Medikamenteneinfluß.

e₂) Pyruvat (Tab. 6a, 6b, 6c)

Die mittlere Pyruvatkonzentration betrug im Venenblut unter Ruhebedingungen $85,5 \mu\text{Mol/l}$, im Arterienblut $99,7 \mu\text{Mol/l}$ (wegen eines Reagenzienfehlers konnten bei der Berechnung der arteriellen Pyruvatkonzentrationen nur die Werte von 10 Versuchspersonen verwertet werden). Aus der arterio-venösen Differenz von $14,2 \mu\text{Mol/l}$ ergibt sich ein Pyruvatverbrauch der Muskulatur einer ruhenden Extremität mit arterieller Verschußkrankheit.

Nach Belastung nahm in 9 Fällen die Pyruvatkonzentration im femoralvenösen Blut zu, in 2 Fällen ging sie dagegen leicht zurück, insgesamt beobachteten wir jedoch einen leichten Anstieg des Mittelwertes auf $118,7 \mu\text{Mol/l}$ ($p < 0,01$).

Arteriell fanden wir in 3 Fällen einen Anstieg, während in 7 Fällen nach Belastung ein deutlicher Abfall der Pyruvatkonzentration erfolgte, so daß der Mittelwert nach Belastung ($92,9 \mu\text{Mol/l}$) signifikant niedriger als der Ruhewert lag. Nach Belastung finden wir bei einem Wert von $+24,0 \mu\text{Mol/l}$ eine Umkehr der arterio-venösen Differenz und können somit auf Pyruvatbildung in der arbeitenden Muskulatur schließen. Die Änderung der arterio-venösen Differenz im Vergleich zum Ruhewert ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Nach der Ruhepause von 30 Minuten, während der von der 15. bis 30. Minute Actihaemyl^R intraarteriell infundiert wurde, fiel in allen Fällen die Pyruvatkonzentration im Venenblut ab ($p < 0,01$).

Arteriell resultierte bei einem geringen Anstieg in 2 Fällen und deutlichem Abfall in den übrigen 8 Fällen ein

weiterer Abfall des Mittelwertes auf $70,5 \mu\text{Mol/l}$. Die arterio-venöse Differenz ist wie vor der Belastung negativ, weist also wieder auf Pyruvatverbrauch im Muskel hin. Zahlenmäßig besteht mit einem Wert von $-3,5 \mu\text{Mol/l}$ ein Unterschied zu der vor Belastung errechneten arterio-venösen Differenz, der statistisch jedoch nicht gesichert ist.

Nach erneuter Belastung kam es bei einer geringen Abnahme des venösen Pyruvatgehaltes in 2 Fällen insgesamt zu einem Anstieg des Mittelwertes auf $96,7 \mu\text{Mol/l}$ ($p < 0,01$). Damit lag der zweite Belastungswert signifikant niedriger als der erste ($p < 0,05$).

Arteriell ergab sich ein geringer Abfall des Mittelwertes, der statistisch jedoch nicht zu sichern war. Jedoch ist auch hier der Unterschied zwischen beiden Belastungswerten signifikant ($p < 0,01$). Wie bei Belastung ohne Einfluß des Medikaments kehrt sich die arterio-venöse Differenz um und erreicht mit $+33,4 \mu\text{Mol/l}$ unter Actihaemyl^R-Infusion einen höheren Wert als ohne das Medikament und könnte somit auf einen vermehrten Pyruvatanfall rückschließen lassen. Der Unterschied beider Belastungswerte ist jedoch nicht signifikant.

e₃) Laktat/Pyruvat-Quotient (Tab. 7a, 7b)

Infolge der erheblichen Streuung der Laktat- und besonders der Pyruvatkonzentrationen lagen die Quotienten unter Ruhebedingungen venös im Bereich von 14,0 bis 26,2, im Mittel 16,07. Arteriell streuten sie zwischen 9,3 und 50,7 bei einem Mittelwert von 14,63.

Nach Belastung kam es infolge der starken Laktatvermehrung bei mäßigem Pyruvatanstieg zu einer Erhöhung des venösen Quotienten auf 26,90 ($p < 0,01$).

Der Anstieg des arteriellen Quotienten auf 19,61 war dagegen weniger durch den verhältnismäßig geringen Anstieg des Laktats als durch den Abfall des Pyruvats bedingt.

Nach der Ruhepause entsprachen die errechneten Quotienten im venösen und arteriellen Blut praktisch den Ausgangswerten.

Nach erneuter Belastung während Actihaemyl^R-Applikation fanden wir den venösen Quotienten durch erhebliche Laktat-erhöhung wieder angestiegen. Die geringe Differenz der Mittelwerte nach erster und zweiter Belastung konnte statistisch nicht gesichert werden.

Den aus den arteriellen Metabolitenkonzentrationen berechneten Quotienten fanden wir nach dem zweiten Belastungsversuch ebenfalls wieder erhöht. Dafür war wiederum weniger der nur verhältnismäßig geringe Laktatanstieg als eine weitere Abnahme der Pyruvatmenge verantwortlich.

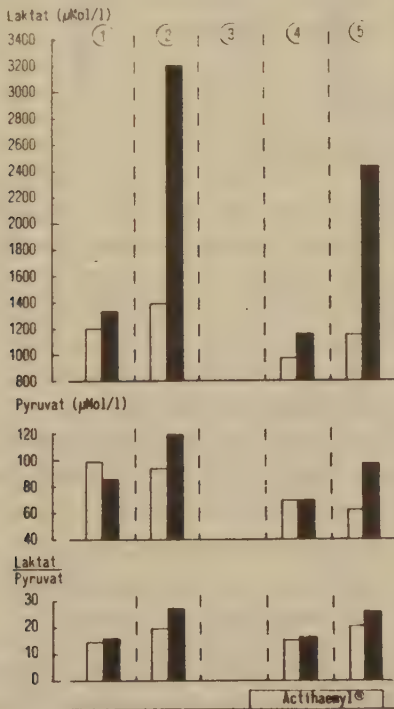


Abb. 6: Änderungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen und des Laktat/Pyruvat-Quotienten im Blut der Arteria femoralis □ und Vena femoralis ■ des belasteten Beins.

B. Versuchsreihe II

1. Belastung der Versuchspersonen

In der Kontrollversuchsreihe wurden bei den 13 durchgeführten Untersuchungen während der ersten Belastung im Mittel 56,63 mkp in 104,7 Sekunden erreicht, das entspricht einer Leistung von 0,511 mkp/sec.

Wie in der ersten Versuchsreihe wurde nach Infusion von Actihaemyl^R kräftiger getreten, so daß die Arbeit von 56,63 mkp bereits nach 101,8 Sekunden erreicht war und daraus eine Leistung von 0,556 mkp/sec resultierte. Subjektiv wurden in 5 Fällen nach beiden Belastungen gleich starke Wadenschmerzen angegeben, in 8 Fällen jedoch äußerten die Probanden nach der Belastung mit Actihaemyl^R-Infusion deutlich geringere Beschwerden.

2. Stoffwechselgrößen

a) pH-Wert (Tab. 8; Abb. 7)

Der pH-Wert im arteriellen Blut der erkrankten unteren Extremität betrug unter Ruhebedingungen im Mittel 7,40c.

Im venösen Blut desselben Beins wurde ein Mittelwert von 7,372 gemessen.

Nach der Belastung mit 0,541 mkp/sec fiel der venöse pH-Wert um 0,102 Einheiten ab. Der pH-Sprung ist damit etwas größer als der in der ersten Versuchsreihe gemessene durchschnittliche pH-Abfall von 0,089 Einheiten, was durch die stärkere Belastung der Kontrollversuchsgruppe erklärt wird.

Nach der Erholungspause von 30 Minuten war mit 7,373 praktisch wieder der Ausgangswert erreicht.

Während weiterer 15 Minuten Ruhe und zusätzlicher Infusion von Actihaemyl^R kam es wie in der ersten Versuchs-

reihe zu einem weiteren Anstieg, hier um 0,009 Einheiten ($p < 0,02$).

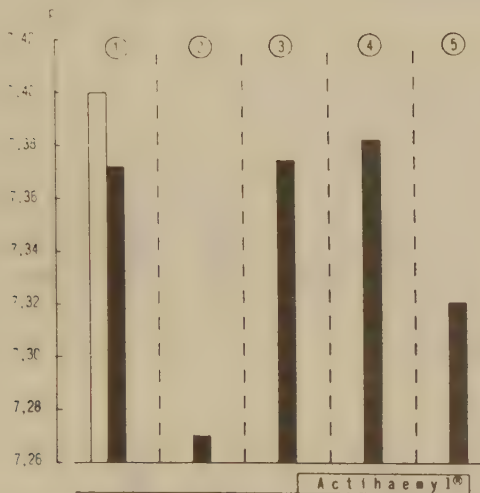


Abb. 7: Änderungen des pH-Wertes im Blut der Vena femoralis des belasteten Beins. Arteria femoralis

Nach Ende der zweiten Belastung mit 0,556 mkp/sec wurde ein mittlerer pH-Wert von 7,320 gemessen, das entspricht einem durchschnittlichen pH-Abfall von 0,062 ($p < 0,01$). Dieser beträgt demnach nur 60,8% des pH-Abfalls nach der Belastung ohne Actihaemyl^R-Infusion. Der Unterschied der nach beiden Belastungen gemessenen pH-Werte von 0,050 Einheiten im Mittel ist signifikant ($p < 0,05$).

b) Sauerstoff-Druck und Sauerstoff-Sättigung (Tab. 9a, 9b; Abb. 8)

Der arterielle O₂-Druck betrug unter Ruhebedingungen im Mittel 77,7 mmHg, das entspricht einer O₂-Sättigung des Blutes von 94,7%. Im venösen Blut fanden wir zum gleichen

Zeitpunkt einen mittleren O_2 -Druck von 44,5 mmHg, entsprechend einer 77,1%-igen Sättigung.

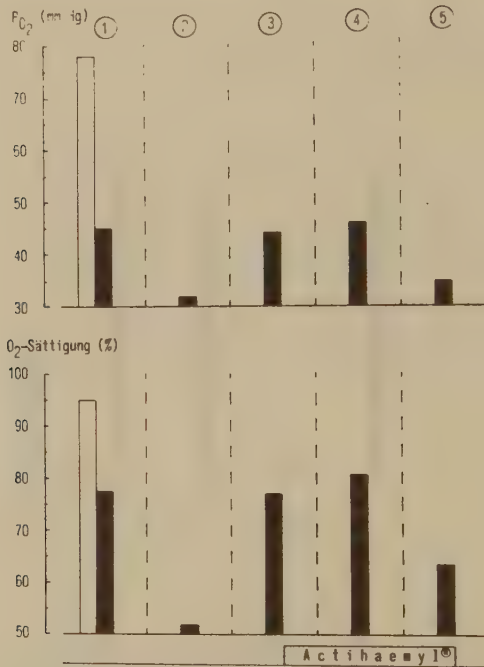


Abb. 8: Änderungen des Sauerstoff-Druckes und der Sauerstoff-Sättigung im Blut der Vena femoralis des belasteten Beins Arteria femoralis

Nach Belastung fanden wir einen hoch signifikanten Abfall des venösen O_2 -Druckes auf einen Mittelwert von 31,6 mmHg und eine entsprechende Abnahme der O_2 -Sättigung um 25,6% ($p < 0,01$). Nach einer Ruhepause von 30 Minuten lag der Mittelwert wieder bei 43,5 mmHg wobei das Blut zu 76,3% gesättigt war. Diese Werte entsprachen praktisch den Ausgangswerten, ein signifikanter Unterschied ist nicht zu sichern. Während weiterer 15 Minuten Ruhe und

gleichzeitig einlaufender Infusion von Actihaemyl^R stieg der O₂-Druck auf 45,5 im Mittel weiter an. Die O₂-Sättigung betrug dabei 79,5%. Während der Anstieg des O₂-Druckes statistisch nicht zu sichern war, wurde für die Zunahme der O₂-Sättigung noch eine Wahrscheinlichkeit von 5% festgestellt.

Wiederum zu einem signifikanten Abfall des O₂-Druckes auf einen Mittelwert von 34,6 mmHg, entsprechend einer O₂-Sättigung von 60,5% kam es nach der zweiten Belastung während gleichzeitiger Actihaemyl^R-Infusion. Der O₂-Druckabfall betrug dabei nur etwa 85% des nach der ersten Belastung registrierten O₂-Druckgefälles. Ein signifikanter Unterschied zwischen den nach beiden Belastungen gemessenen O₂-Drucken war nicht zu sichern, obwohl die Differenz der entsprechenden O₂-Sättigungswerte noch signifikant ist ($p < 0,05$).

c) Kohlensäuredruck (Tab. 10; Abb. 9)

Der CO₂-Druck unter Ruhebedingungen lag im Mittel bei 38,9 mmHg im Femoralarterienblut und 43,4 mmHg im Femoralvenenblut.

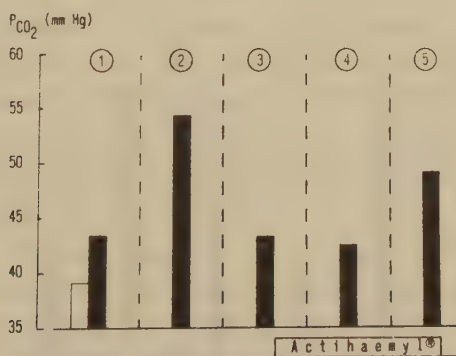


Abb. 9: Änderungen des Kohlensäure-Druckes im Blut der Vena femoralis ■ des belasteten Beins. Arteria femoralis □

Ein hoch signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg auf durchschnittlich 54,4 mmHg wurde im Venenblut nach Belastung gemessen. Während 30 Minuten Ruhe kehrte der CO_2 -Druck wieder zur Ausgangslage zurück. Nach 15 Minuten Infusion bei gleichzeitiger Ruhe wurde ein weiterer, jedoch nur geringfügiger und statistisch nicht zu sichernder CO_2 -Druckabfall registriert.

Nach erneuter Belastung während weiterlaufender Infusion kam es wiederum zu einem hoch signifikanten ($p < 0,01$) CO_2 -Druckanstiegs auf 49,3 mmHg, jedoch lag der Mittelwert deutlich niedriger als derjenige nach Belastung ohne Infusion gemessene Wert. Auch dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$).

d) Standard-Bikarbonat (Tab. 11; Abb. 10)

Der Mittelwert des arteriellen Standard-Bikarbonats betrug in Ruhe 23,6 mval/l, die mittlere venöse Konzentration betrug dagegen nur 22,8 mval/l.

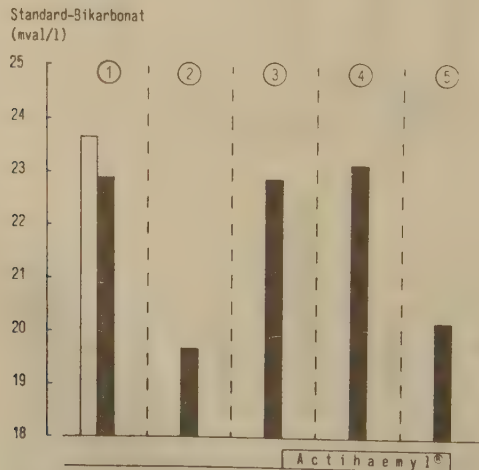


Abb. 10: Änderungen des Standard-Bikarbonats im Blut der Vena femoralis ■ des belasteten Beins, Arteria femoralis □

Nach Belastung fanden wir im Venenblut des belasteten Beins einen hoch signifikanten Abfall von durchschnittlich 3,1 mval/l.

Nach 30 Minuten Ruhe lag die Standard-Bikarbonatkonzentration wieder im Ausgangsniveau, so daß signifikante Unterschiede zwischen den venösen Ausgangswerten und den 30 Minuten nach Belastung gemessenen Konzentrationen nicht gesichert werden konnten. Zu einem geringfügigen Anstieg der mittleren Standard-Bikarbonat-Konzentration um 0,3 mval/l, der ebenfalls statistisch nicht zu sichern ist, kam es während 15 Minuten Infusion mit Actihaemyl^R bei gleichzeitiger Ruhe.

Dagegen hoch signifikant ($p < 0,01$) war wiederum der deutliche Abfall des Standard-Bikarbonat-Mittelwertes nach erneuter Belastung, während gleichzeitig Actihaemyl^R infundiert wurde. Die Standard-Bikarbonat-Abnahme nach der zweiten Belastung ist dagegen auffallend geringer als diejenige nach der ersten Belastung. Der Unterschied zwischen beiden Belastungsmittelwerten ließ sich statistisch sichern ($p < 0,02$).

e) Basen-Überschuß (Tab. 12; Abb. 11)

In der zweiten Versuchsreihe lagen unter Ruhebedingungen sowohl der arterielle mit -0,27 mval/l als auch der venöse Mittelwert mit -0,28 mval/l im negativen Bereich.

Ein steiler Abfall um 2,93 mval/l im Durchschnitt erfolgte im femoralvenösen Blut der arbeitenden Extremität nach Belastung ($p < 0,01$).

Nach 30 Minuten Ruhe lag der Mittelwert des Basen-Überschusses bei -0,15 mval/l, also praktisch wieder im Ausgangsniveau. Während 15 Minuten Actihaemyl^R-Infusion bei gleichzeitiger Ruhe wurde die Nulllinie überschritten, der Anstieg auf +0,05 mval/l im Mittel war jedoch statistisch nicht zu sichern.

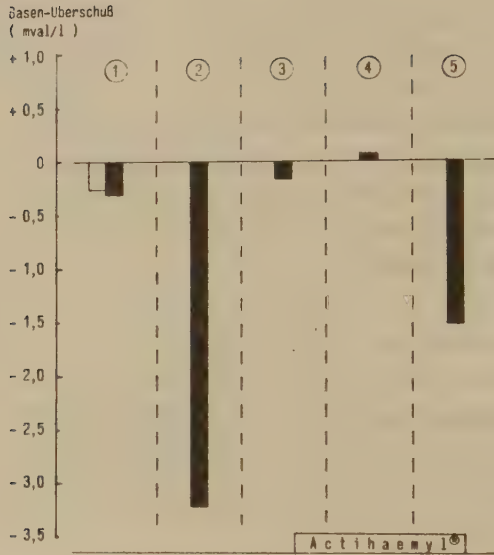


Abb. 11: Änderungen des Basen-Überschusses im Blut der
Vena femoralis ■ des belasteten Beins. Arteria femoralis □

Nach der zweiten Belastung unter Actihaemyl^R-Infusion erfolgte erneut ein Abfall des Basen-Überschusses auf -1,51 mval ($p < 0,01$), das entspricht einem Basenverbrauch von nur 49% des nach der ersten Belastung aufgetretenen Basenverlustes. Die beiden Belastungswerte sind statistisch zu trennen ($p < 0,05$).

IV. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Untersuchung der Stoffwechseländerungen in mangel-durchbluteten Extremitäten an Hand von Parametern des Säure-Basen-Haushalts setzt voraus, daß keine Änderungen im Gesamtorganismus eintreten, die das Ergebnis der Untersuchungen in den betroffenen Extremitäten beeinflussen könnten. Deshalb wurde das Verhalten der Stoffwechselwerte im arteriellen und im venösen Blut einer nicht belasteten Extremität untersucht. Hierbei ergab sich im arteriellen Blut für den pH-Wert eine weitgehende Konstanz bei 7,394, wobei nur nach der Belastung vor der Actihaemyl^R-Infusion ein statistisch gesicherter Abfall auf 7,386 zu verzeichnen war. Die übrigen mit der Mikro-Methode nach ASTRUP und Mitarbeitern (1, 2, 3, 35, 36, 37, 38) bestimmten Werte ließen keine wesentlichen Abweichungen vom Ruhewert erkennen. Im Venenblut der nicht arbeitenden Extremität ließen pH, P_{CO_2} , Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß ebenfalls deutliche Änderungen vermissen. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß durch die Versuchsbedingungen keine nachhaltigen Verschiebungen in den Blutgaswerten des arteriellen Blutes und im venösen Blut der ruhenden Gliedmaße hervorgerufen wurden.

Als nächstes ergab sich die Überlegung, ob die Mikro-Methode nach ASTRUP auch im venösen Blut, das besonders in den arbeitenden Gliedmaßen einen stark veränderten Sauerstoffgehalt aufweist, anwendbar ist. Zur Beantwortung dieser Frage führten wir in der 1. Versuchsreihe Bestimmungen der Blutgaswerte mit der ASTRUP-Methode ohne Berücksichtigung der im venösen Blut einer arbeitenden Extremität erniedrigten Sauerstoff-Sättigung durch. In einer 2. Versuchsreihe wurden dagegen außer dem pH-Wert auch der Sauerstoffdruck und Kohlensäuredruck im Blut direkt gemessen und die übrigen Parameter des Säure-Basen-Haushalts in Abhängigkeit von der Sauerstoff-Sättigung nach der Methode

von THEWS (40) ermittelt. Die Resultate zeigen, daß zwar geringe Abweichungen der Absolutwerte auftreten, daß aber die Veränderungen, die durch die Arbeitsbelastung der Gliedmaße hervorgerufen werden, sowohl in der Richtung wie im Ausmaß in beiden Versuchsreihen parallel gehen. Die im zweiten Ansatz ermittelten Werte dürfen als reell angesprochen werden, die in der ersten Versuchsreihe erhaltenen sind mit ihnen vergleichbar, allerdings nicht identisch. Zum Vergleich mit den Werten der Literatur sollen daher die aus unserem zweiten Versuchsansatz gewonnenen Ergebnisse herangezogen werden.

Von den unter Belastung auftretenden Veränderungen interessieren besonders diejenigen im venösen Blut der arbeitenden Extremität. Hier ist eine statistisch gesicherte Abnahme von pH, Standard-Bikarbonat, Sauerstoffdruck und Sauerstoff-Sättigung sowie eine gesicherte Zunahme des Kohlensäuredrucks zu verzeichnen. Diese Parameter zeigen insgesamt eine als Folge der Hypoxie eingetretene azidotische Stoffwechselsituation an. Die Veränderungen der Blutgase stimmen in Richtung und Ausmaß mit jenen von HILD (16) unter ähnlichen Bedingungen ermittelten überein.

Nach einer Ruhepause von 15 Minuten werden, ebenso wie im Material von HILD (16), die Ausgangswerte wieder erreicht. Die in der ersten Versuchsreihe parallel bestimmten Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen und venösen Blut weisen in Ruhe ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit den Zahlenangaben von HILD (16) auf, die sich auf seine eigenen Ergebnisse und Angaben aus der Literatur stützen.

Nach Belastung der minderdurchbluteten Extremität kam es erwartungsgemäß zu einem signifikanten Anstieg des venösen Laktatgehalts um $1877,2 \mu\text{Mol/l}$, vergleichbar mit dem von HILD (16) ermittelten Wert von $1689 \mu\text{Mol/l}$. Möglicherweise ist mit dem von uns festgestellten stärkeren venösen

Laktatanstieg auch die leichte Zunahme der arteriellen Laktatkonzentration zu erklären, die bei uns $180,0 \mu\text{Mol/l}$ betrug, während sie von HILD mit $20,0 \mu\text{Mol/l}$ noch in der Fehlerbreite der Bestimmungsmethode liegend angegeben wurde.

Die venösen Pyruvatwerte stiegen nach Belastung bei uns um $33,2 \mu\text{Mol/l}$. Bei HILD (16) war dieser Anstieg mit $13,5 \mu\text{Mol/l}$ niedriger. Verwertbare Änderungen der arteriellen Pyruvatkonzentrationen traten bei unseren Probanden wie bei den Untersuchungen von HILD (16) nicht ein.

Die Mittelwerte der Laktat/Pyruvat-Quotienten bildeten wir auf arithmetischem Weg aus den für jeden Einzelfall errechneten Quotienten. Im Gegensatz dazu nahm HILD (16) die Quotientenbildung aus den Mittelwerten von Laktat und Pyruvat vor. Das geringere Ansteigen des Laktat/Pyruvat-Quotienten unter der Belastung in unserem Material von $16,07$ auf $26,90$, bei HILD (16) demgegenüber $13,5$ auf $29,8$, ist einerseits durch dieses unterschiedliche methodische Vorgehen bei der Berechnung und andererseits durch den höheren venösen Pyruvatanstieg bei unseren Belastungsversuchen zu erklären. Die zumeist geringfügigen Unterschiede im Verhalten der Metabolitkonzentrationen sind möglicherweise darauf zurückzuführen, daß während unserer Versuche, die zum überwiegenden Teil mit ambulanten Patienten durchgeführt wurden, eine strikte Einhaltung von Grundumsatzbedingungen nicht immer möglich war.

Wichtiger als die absoluten Werte für Laktat und Pyruvat sind jedoch die arterio-venösen Differenzen. Hier ergab sich für Laktat ein positiver Wert von $135,5 \mu\text{Mol/l}$ als Hinweis auf eine in der Muskulatur von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit bereits in Ruhe stattfindende Laktatbildung. Dagegen fand HILD (16) in Ruhe höhere arterielle Laktatkonzentrationen und folglich eine negative Differenz von $-81,0 \mu\text{Mol/l}$. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen konnten CARLSON und PERNOW (7) bei Patienten

mit arterieller Verschlußkrankheit jedoch ebenfalls höhere Laktatkonzentrationen im Venenblut und somit positive arterio-venöse Differenzen nachweisen. Möglicherweise sind diese unterschiedlichen Befunde mit verschiedenen Schweregraden der bei den jeweiligen Patienten zugrunde liegenden arteriellen Verschlußkrankheit zu erklären.

Nach Belastung der Extremität am Ergometer erfolgte durch die starke Zunahme der venösen Laktatkonzentration ein Anstieg der arterio-venösen Differenz auf den Mittelwert von $+1832,7 \mu\text{Mol/l}$. Die bei HILD (16) in Ruhe negative Differenz wurde nach Belastung gleichfalls positiv, stieg aber im Mittel nur bis $+1590 \mu\text{Mol/l}$ an. Daraus könnten zusammen mit den vorangehend beschriebenen Ergebnissen in Ruhe auf das Vorliegen höhergradiger arterieller Zirkulationsstörungen in unserem Kollektiv geschlossen werden.

Die arterio-venöse Differenz der Pyruvatkonzentrationen zeigte insofern ein anderes Verhalten, als im venösen Blut ein geringerer Pyruvatgehalt als arteriell vorlag und somit eine negative Differenz resultierte. Dies deutet auf einen Pyruvatverbrauch der Muskulatur in der minderdurchbluteten Extremität hin. Hierin besteht Übereinstimmung mit den Befunden von HILD (16) sowie CARLSON und PERNOW (7). Nach Belastung erfolgt übereinstimmend mit den Ergebnissen von HILD (16) eine Umkehr des Vorzeichens als Folge höherer venöser Pyruvatkonzentrationen. Daraus läßt sich zusammenfassend ableiten, daß in der arbeitenden zirkulationsgestörten Muskulatur Laktat und Pyruvat gebildet werden.

Bevor der Einfluß eines Medikaments auf das Stoffwechselverhalten einer durchblutungsgestörten Extremität unter Belastung geprüft wird, muß untersucht werden, ob unter seinem Einfluß bereits in Ruhe Veränderungen auftreten. Während intraarterieller Infusion von Actihaemyl^R konnte in der Femoralvene der betreffenden Extremität ein signifikanter Anstieg von pH, Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß sowie der Sauerstoff-Sättigung nachgewiesen werden,

während ein Anstieg des Sauerstoffdruckes und eine Abnahme des Kohlensäuredruckes statistisch nicht zu sichern waren. Diese Veränderungen der Blutgase tendieren auf eine Alkalose hin. Vor Beginn der Actihaemyl^R-Infusion hatten sich die im Verlauf der ersten Belastung eingetretenen Veränderungen der Blutgaswerte wieder zu den Ausgangswerten zurückgebildet. Es kann daher nicht von einer noch bestehenden Rest-Azidose, bzw. einer Sauerstoffschuld des Gewebes und einer Normalisierung durch Actihaemyl^R gesprochen werden. *

Über das Verhalten der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Arterien- und Venenblut der ruhenden Extremität unter dem Einfluß von Actihaemyl^R können wir keine schlüssigen Aussagen machen, da aus technischen Gründen nur jeweils eine Laktat- bzw. Pyruvatbestimmung vor Beginn der zweiten, während Actihaemyl^R-Infusion vorgenommenen Belastung durchgeführt werden konnte. Somit fehlen zur Beurteilung die Ausgangswerte der Metabolitkonzentrationen vor Beginn der Infusion. Auffällig ist allerdings, daß die nach 15 Minuten dauernder Infusion bestimmten Werte für Laktat und Pyruvat sowohl in der Arterie wie in der Vene niedriger lagen, als vor der ersten Belastung (d.h. Spalte 4 im Vergleich zu Spalte 1 in Tab. 5a - b, 6a - b). Diese Differenz war für das Laktat wegen großer Streuung der Einzelwerte statistisch nicht zu sichern, wohl aber für das Pyruvat. Es resultiert somit insgesamt eine Abnahme beider Säuren, wobei deren quantitatives Verhältnis, erkennbar am Laktat/Pyruvat-Quotienten, unverändert bleibt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in alkalische Richtung tendierenden Werten der Blutgase und deutet auf eine Beeinflussung des Ruhestoffwechsels hin. Wie unten ausführlicher dargelegt, läßt sich dies am besten mit einer Zunahme des Herzzeitvolumens erklären, das nach Untersuchungen von HEIDRICH, BARCKOW und FRISIUS (13) unter dem Einfluß von Actihaemyl^R gesteigert wird.

Nach der unter Actihaemyl^R-Einfluß durchgeführten Belastung erfolgte im venösen Blut der arbeitenden Gliedmaße wiederum eine signifikante Abnahme von pH, Standard-Bikarbonat, Basen-Überschuß, Sauerstoffdruck und Sauerstoffsättigung und eine Zunahme des Kohlensäuredrucks. Für sämtliche dieser Parameter blieben die in Richtung der Azidose und Hypoxie tendierenden Veränderungen jedoch quantitativ gegenüber jenen nach Belastung ohne pharmakologische Beeinflussung deutlich zurück. Mit anderen Worten trat also unter dem Einfluß von Actihaemyl^R eine weniger stark ausgeprägte azidotische bzw. hypoxische Stoffwechselbeeinflussung auf. Damit übereinstimmend lagen auch die erneut angestiegenen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen signifikant niedriger als während der Belastung ohne Actihaemyl^R. Allerdings ging der Anstieg der Metabolite von einem niedrigeren Niveau aus, wie oben ausgeführt. Vergleicht man die Zunahme des Laktat- und Pyruvatwertes in den beiden Belastungsabschnitten miteinander, so zeigt sich, daß der Anstieg des Laktat-Mittelwertes im Venenblut gegenüber 1877,2 $\mu\text{Mol/l}$ ohne Einfluß des Pharmakons, unter Actihaemyl^R-Wirkung nur 1259,7 $\mu\text{Mol/l}$ beträgt. Für das Pyruvat ergaben sich mit 33,2 bzw. 26,9 $\mu\text{Mol/l}$ keine so deutlichen Differenzen. Im arteriellen Blut ist der Laktatanstieg in beiden Belastungsabschnitten gleich groß, die Pyruvatwerte zeigen dagegen eine leichte Abnahme. Bei einer arterio-venösen Differenz für Laktat von +1832,7 $\mu\text{Mol/l}$ im ersten Belastungsabschnitt, erreichte diese Differenz unter Einfluß von Actihaemyl^R im zweiten Belastungsabschnitt infolge der deutlich geringeren venösen Laktatzunahme nur 1258,8 $\mu\text{Mol/l}$. Dieser Unterschied kann trotz erheblicher Streuung der Einzelwerte auf 2%-Basis als gesichert gelten. Im Gegensatz dazu wurde die bei der ersten Belastung resultierende arterio-venöse Differenz für das Pyruvat von 24,0 $\mu\text{Mol/l}$ durch stärkeren Abfall der arteriellen Pyruvat-Konzentration unter Actihaemyl^R-Einfluß mit +33,40 $\mu\text{Mol/l}$ noch größer, ohne daß diese Unterschiede in diesem Falle sta-

tistisch zu sichern waren. Ebensovienig ergaben sich signifikante Unterschiede der Laktat/Pyruvat-Quotienten nach den Belastungen.

Vergleicht man die Verhältnisse unter Actihaemyl^R-Einfluß mit jenen, wie sie HILD (16) unter dem Einfluß von Nucleotid-Nucleosid-Gemischen nachweisen konnte, so ergeben sich richtungsmäßig gleiche Veränderungen aller geprüften Stoffwechselgrößen. Quantitativ scheinen die Beeinflussungen durch Actihaemyl^R etwas geringer zu sein.

Reizvoll ist eine Gegenüberstellung unserer nach ASTRUP (1) bestimmten blutgasanalytischen Größen mit den Laktat-Pyruvat-Werten. Die Werte für Standard-Bikarbonat und Basen-Überschuß weisen in beiden Belastungsperioden eine Abnahme auf, die Summe von Laktat und Pyruvat dagegen eine Zunahme. Rechnet man den Basen-Überschuß in gleiche Einheiten um, so ist unter der ersten Belastung eine Abnahme der basischen Valenzen um 2200 mval/l zu verzeichnen. Dem steht eine Zunahme der summierten Laktat- und Pyruvatwerte um 1910 mval/l gegenüber. Die während Actihaemyl^R-Infusion erfolgende Belastung führt zu einer geringeren Zunahme der sauren, vorwiegend durch Laktat- und Pyruvat vertretenen Valenzen, nämlich um 1286,5 mval/l. Zu ihrer Neutralisation sind weniger basische Valenzen nötig, so daß ihre vergleichsweise geringere Abnahme von nur 1585,0 mval/l erklärlich erscheint. Der gering erhöhten durchschnittlichen Leistung am Beinergometer, die in beiden Versuchsreihen unter Actihaemyl^R-Einwirkung verzeichnet wurde, möchten wir keine allzu große Bedeutung beimessen, da das Ausmaß des Wiederholungseffekts nicht sicher abzugrenzen ist.

Unsere Ergebnisse zusammenfassend, weisen die im venösen Blut einer belasteten minderdurchbluteten Gliedmaße nachgewiesenen Veränderungen der Blutgase und der Laktat-Pyruvat-Bilanz auf eine Abschwächung der in der arbeitenden Muskulatur sich ausbildenden Gewebsacidose unter dem

Einfluß von Actihaemyl^R hin. Dies läßt nach den Befunden von HILD et al. (16, 17, 19) an eine abgeschwächte Gewebshypoxie denken. Andererseits kommt als Ursache dieser geringeren Acidose eine direkte Beeinflussung des Zellstoffwechsels im Sinne einer Abnahme der Glycolyse zugunsten der oxydativen Phosphorylierung in Frage.

Derartige Stoffwechselbeeinflussungen durch Actihaemyl^R sind von einer Reihe von Autoren an verschiedenen experimentellen Modellen erwiesen worden: BREUER, SCHÖNFELDER und SCHREIBER (6) fanden an Meerschweinchen-Leberschnitten in der Versuchsanordnung nach WARBURG eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme und eine Steigerung der Cholinesteraseaktivität unter dem Einfluß eines eiweißfreien Extraktes aus dem Blut von Kälbern. JAEGER, LEYBOLD, MITTENZWEI, STAUDINGER und v. WALDSTÄTTEN (25) konnten an Meerschweinchenleber-Homogenaten und Rattenlebermitochondrien unter Actihaemyl^R-Einfluß ebenfalls eine erhebliche Steigerung der Atmung beobachten und erbrachten den Beweis eines echten katalytischen Effektes dieses Extraktes auf die Zellatmung. PICHOTKA, JAEGER, PAPE und SCHEITHAUER (29), SCHÄFER und LAMPRECHT (33) berichten gleichermaßen über eine Steigerung der oxydativen Stoffwechselvorgänge einfacher Systeme (Meerschweinchenleberhomogenate und Kartoffelschnitte). Aber auch an isolierten und künstlich perfundierten Organen (Nieren und Skelettmuskeln der Ratte) konnte eine deutliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs nach Zugabe von Actihaemyl^R zur Perfusionsflüssigkeit von REICHEL, WEISS und LEICHTWEISS (30) nachgewiesen werden. In Versuchen am Tier wurde von SCHWABE (34) nach Behandlung mit Actihaemyl^R eine vermehrte Einlagerung von Glycogen und Kalium in Leber, Muskulatur und Herz beobachtet und als Ausdruck einer Steigerung des oxydativen Zellstoffwechsels gedeutet.

Nicht völlig einzuordnen in dieses Konzept einer direkten Stoffwechselbeeinflussung ist der geringere Abfall des

Sauerstoff-Partialdruckes und der Sauerstoff-Sättigung im Venenblut der unter Actihaemyl^R-Wirkung arbeitenden Gliedmaßen im Vergleich zu jener Phase ohne diese pharmakologische Beeinflussung. Bei einer erhöhten Sauerstoff-Utilisation wäre im Gegenteil mit einer Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung zu rechnen. Zwar wäre eine Erklärung der erhöhten O₂-Spannung bzw. O₂-Sättigung im venösen Blut mit der Annahme einer Eröffnung arterio-venöser Kurzschlußverbindungen möglich; unter diesen Umständen wäre auch der verminderte Gehalt an Laktat und Pyruvat ohne Änderung des Laktat-Pyruvat-Quotienten zu verstehen. Zwangloser jedoch werden diese Befunde durch die Annahme eines erhöhten Herzzeitvolumens erklärt, wie das von HEIDRICH, BARCKOW und FRISIUS (13) allerdings an arteriengesunden und bewußtlosen Patienten mit Schlafmittelvergiftungen, Kohlenmonoxydvergiftungen und Subarachnoidalblutungen nachgewiesen wurde. Diese Steigerung des Herzminutenvolumens ist auch in der Lage, die bereits im Venenblut der ruhenden Extremität gemessenen Veränderungen zu erklären. Ein gesteigertes arterielles Sauerstoffangebot muß bei gleichem Sauerstoffbedarf der Gewebe zu einer Erhöhung des Sauerstoffgehaltes im Venenblut führen.

Aus dem Vergleich der mit der ASTRUP-Methode einerseits und der Laktat-Pyruvat-Bestimmung andererseits gewonnenen Befunde im arteriellen und venösen Blut von Patienten mit arterieller Verschußkrankheit in Ruhe und nach Muskelbelastung ergibt sich eine weitgehende Parallelität in der Aussagefähigkeit dieser beiden letztlich auf Stoffwechselveränderungen basierenden Untersuchungsmethoden. Damit scheint es möglich zu sein, anhand der Blutgaswerte im venösen Blut durchblutungsgestörter Extremitäten zu gleichlautenden Resultaten hinsichtlich der Beurteilung der Stoffwechselsituation und ihrer Änderung unter pharmakologischer Beeinflussung zu kommen. Dabei kann für praktische Belange auf die direkte Messung des Sauerstoffdruckes bzw. der

Sauerstoff-Sättigung verzichtet werden, wie wir durch vergleichende Reihen belegen konnten. Die Anwendbarkeit der ASTRUP-Methode für diese angiologischen Fragestellungen bedeutet wegen ihrer inzwischen allgemein erfolgten Verbreitung eine wesentliche Vereinfachung gegenüber den methodisch aufwendigeren Bestimmungen anderer Stoffwechselgrößen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In Extremitäten mit einem arteriellen Verschuß kommt es während Muskelarbeit zu einer Acidose. Entsprechende Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt können im venösen Blut der arbeitenden Gliedmaße nachgewiesen werden. Mit gewissen, für praktisch-therapeutische Fragestellungen nicht ins Gewicht fallenden Vorbehalten ist dabei die Methode nach ASTRUP auch im sauerstoffuntersättigten venösen Blut anwendbar. Die mit dieser Methode erfaßbaren Veränderungen lassen sich richtungsmäßig, jedoch nicht exakt quantitativ mit dem Verhalten der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in Beziehung setzen.

Das aus Kälberblut gewonnene Präparat Actihaemyl^R ist in der Lage, die mit der Methode nach ASTRUP erfaßbaren Änderungen im Säure-Basen-Haushalt und die Laktat- bzw. Pyruvatwerte im venösen Blut durchblutungsgestörter Gliedmaßen zu beeinflussen. Diese Veränderungen sind bereits in der ruhenden Extremität erkennbar. Die während Belastung auftretenden Veränderungen dieser Parameter sind unter Actihaemyl^R-Wirkung geringer als ohne diese pharmakologische Beeinflussung. Während der letztgenannte Befund für eine durchblutungsfördernde Wirkung dieses Präparats sprechen könnte, muß aufgrund der Beeinflussung der in Ruhe bestimmten Werte eine Veränderung der zentralen Hämodynamik im Sinne einer Steigerung des Herzzeitvolumen zur Erklärung dieser Befunde diskutiert werden. Auf die Möglichkeit einer Förderung des oxydativen Zellstoffwechsels durch das Präparat wird in der Diskussion hingewiesen.

7. CARLSON, L. A.
und B. PERNOW
Oxygen utilisation and lactic acid formation in the legs at rest and during exercise in normal subjects and in patients with arteriosclerosis obliterans.
Acta med. Scand. 164, 39 (1959)
8. CARLSON, L. A.
und B. PERNOW
Studies on the peripheral circulation and metabolism in man.
I. Oxygen utilisation and lactic-pyruvic acid formation in the legs at rest and during exercise in healthy subjects.
Acta physiol. Scand. 52, 328 (1961)
9. FRIEDEMANN, TH. E.
und C. BABORKA
The significance of the ratio of lactic pyruvic acid in the blood after exercise.
J. Biol. Chem. 141, 993 (1941)
10. GERLACH, E.
Stoffwechsel der Skelettmuskulatur.
Wiener klin. Wschr. 13, 229 (1967)
11. GLEICHMANN, U.
und D. W. LÜBBERS
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 431 (1960)
- 11a. GLEICHMANN, U.
und D. W. LÜBBERS
Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der PCO_2 -Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von pO_2 , pCO_2 und pH im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 456 (1960)

12. GOTTSCHLING, G. Bestimmung intravitaler Redox-
potentiale unter verschiedenen
Bedingungen.
Inaug. Diss. Heidelberg (1958)
13. HEIDRICH, H.,
D. BARCKOW
und H. FRISIUS Untersuchungen über den Einfluß
von Actihaemyl auf den peripheren
Widerstand und das Herzzeitvo-
lumen.
Zschr. f. Kreislaufforschg. 3,
251 (1970)
14. HESS, B. Bemerkungen zur Bestimmung der
Brenztraubensäure im mensch-
lichen Serum.
Klin. Wschr. 33, 540 (1955)
15. HESS, B. Über eine kinetisch-enzymatische
Bestimmung der L(+)-Milchsäure
im menschlichen Serum und ande-
ren biologischen Flüssigkeiten.
Biochem. Zschr. 328, 509 (1957)
16. HILD, R. Zur Pathophysiologie der
arteriellen Verschlußkrankheit.
Habilitationsschrift Heidelberg
(1962)
17. HILD, R.,
R. ZOLG,
TH. BRECHT
und U. HUBER Ergometrische Belastung während
intraarterieller Infusion eines
Nucleotid-Nucleosid-Gemisches
als neues Verfahren zur Behand-
lung der arteriellen Verschluß-
krankheit.
Med. Welt 15, 614 (1962)
18. HILD, R.,
TH. BRECHT,
H. ZOLG
und N. BAKHTANASSAR Zur Problematik der konserva-
tiven Therapie arterieller Ver-
schlußkrankheiten.
Med. Welt 82, 239 (1964)

19. HILD, R.,
TH. BRECHT
und H. ZOLG
Die Wirkung eines Nucleotid-
Nucleosid-Gemisches auf die
hypoxische Stoffwechseländerung
bei ergometrischer Belastung
durchblutungsgestörter
Gliedermaßen.
Klin. Wschr. 44, 388 (1966)

20. HOHORST, H. J.
Enzymatische Bestimmung von
L(+)-Milchsäure.
Biochem. Zschr. 328, 509 (1957)

21. HOHORST, H. J.,
F. H. KREUTZ
und TH. BÜCHER
Über Metabolitgehalte und Meta-
bolitkonzentrationen in der
Leber der Ratte.
Biochem. Zschr. 331, 18 (1959)

22. HUCKEBEE, W. E.
Relationships of pyruvate and
lactate during anaerobic
metabolism. I. Effects of
infusion of pyruvate or glucose
and of hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37, 244 (1958)

23. HUCKEBEE, W. E.
Relationships of pyruvate and
lactate during anaerobic
metabolism. II. Exercise and
formation of O₂-debt.
J. Clin. Invest. 37, 255 (1958)

24. HUCKEBEE, W. E.
Relationships of pyruvate and
lactate during anaerobic
metabolism. III. Effect of
breathing lowoxygen gases.
J. Clin. Invest. 37, 264 (1958)

25. JAEGER, K. H.,
K. LEYBOLD,
H. MITTENZWEI,
HJ. STAUDINGER
und L. v. WALDSTÄTTEN
Die Förderung der Zellatmung
durch einen Blutextrakt.
Arzneim. Forsch. 15, 750
(1965)

26. KUBOWITZ, F.
und P. OTT
Isolierung und Kristallisation
eines Gärungsfermentes aus
Tumoren.
Biochem. Zschr. 314, 94 (1943)
27. MÜLLER-PLATHE, O.
Moderne Laboratoriumsdiagnostik
bei Acidosen.
Dtsch. Med. Wschr. 17, 804
(1967)
28. PETERS, J. P.
Studies of the dioxide ab-
sorption curve of human blood.
III. A further discussion of
the form of the absorption curve
plotted logarithmically with a
convenient type of interpolation
chart.
J. Biol. Chem. 56, 745 (1923)
29. PICHOTKA, J.,
K. H. JAEGER,
P. PAPE
und E. SCHEITHAUER
Wirkung eines Blutextraktes
auf den Stoffwechsel einfacher
Systeme (Leberhomogenat,
Kartoffelgewebe).
Arzneim.-Forsch. 15, 754 (1965)
30. REICHEL, H.,
CHR. WEISS
und H. P. LEICHTWEISS
Die Wirkung eines Blutextraktes
auf die Sauerstoffaufnahme
isolierter künstlich perfun-
dierter Nieren und Skelettmus-
keln der Ratte.
Arzneim.-Forsch. 15, 756 (1965)
31. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden.
2. Auflage 1969
Springer Verlag Berlin, Heidel-
berg, New York
32. SANZ, M. C.
Ultramicro methods and standardi-
zation of equipment.
Clin. Chem. 3, 406 (1957)

33. SCHÄFER, G.
und L. LAMPRECHT Zur Wirkung von Blutextrakten
auf die Mitochondrienatmung
und die oxydative Phosphory-
lierung.
Arzneim.-Forsch. 15, 757 (1965)
34. SCHWABE, K. H. Experimentelle Untersuchungen
mit einem eiweißfreien Extrakt
aus Vollblut von Kälbern mit
hoher RES-Aktivität.
Arzneim.-Forsch. 16, 364 (1966)
35. SIGGAARD-ANDERSEN, O. A graphic representation of
changes of the acid-base
status.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
12, 311 (1960)
36. SIGGAARD-ANDERSEN, O. The pH, log pCO₂ blood acid-
base nomogram revised.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
14, 598 (1962)
37. SIGGAARD-ANDERSEN, O. A new acid-base nomogram.
und K. ENGEL An improved method for the
calculation of the relevant
blood and acid-base data.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
12, 177 (1960)
38. SIGGAARD-ANDERSEN, O., A new method for determination
K. ENGEL, of pH, carbon dioxide tension,
K. JØRGENSEN base excess and standard
und P. ASTRUP bicarbonate in capillary blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
12, 172 (1960)
39. SINGER, R. B. An improved clinical method for
und A. B. HASTINGS the estimation of disturbances
of the acid-base balance of
human blood.
Medicin 27, 223 (1948)

40. THEWS, G.

Ein Nomogramm für die O_2 -Abhängigkeit des Säure-Basen-Status im menschlichen Blut.

Pflügers. Arch. ges. Physiol.
296, 212 (1967)

VII. TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1a

n=16	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	7,394	7,386	7,391	7,396	7,392
$S_{\bar{x}} \pm$	0,016	0,022	0,025	0,014	0,011
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				-	
P (2-5)		-			

Tabelle 1b

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	7,368	7,279	7,360	7,377	7,319
$S_{\bar{x}} \pm$	0,002	0,016	0,003	0,003	0,008
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			0,01		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 1c

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	7,369	7,364	7,368	7,371	7,371
$S_{\bar{x}} \pm$	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
P (1-2)	-				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				-	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 1: pH-Veränderungen im Blut der Arteria femoralis (1a) und Vena femoralis (1b) des belasteten Beins sowie der Vena femoralis des ruhenden Beins (1c).

Tabelle 2a

n=16	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	11,5	2,0	42,3	42,1	42,1
$s_{\bar{x}} \pm$	0,77	0,02	0,77	0,74	0,78
$p(1-2)$	-				
$p(1-3)$	-				
$p(1-4)$			-		
$p(1-5)$				-	
$p(2-3)$	-				

Tabelle 2b

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	11,5	57,0	15,3	44,7	50,6
$s_{\bar{x}} \pm$	0,57	1,93	0,52	0,55	1,09
$p(1-2)$	0,01				
$p(1-3)$	-				
$p(1-4)$			-		
$p(1-5)$				0,01	
$p(2-3)$	0,01				

Tabelle 2c

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	45,2	45,5	45,2	45,0	44,8
$s_{\bar{x}} \pm$	0,63	0,59	0,59	0,59	0,59
$p(1-2)$	-				
$p(1-3)$	-				
$p(1-4)$			-		
$p(1-5)$				-	
$p(2-3)$	-				

Tabelle 2: Veränderungen der aktuellen CO₂-Spannung (mmHg) im Blut der Arteria femoralis (2a) und Vena femoralis (2b) des belasteten Beins sowie der Vena femoralis des ruhenden Beins (2c).

Tabelle 3a

n=16	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	24,1	24,0	24,3	24,5	24,2
$S_{\bar{x}} \pm$	0,17	0,27	0,49	0,48	0,56
P (1-2)	-				
P (1-3)	0,02				
P (3-4)			0,02		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,02			

Tabelle 3b

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	24,2	22,5	24,0	24,4	23,1
$S_{\bar{x}} \pm$	0,10	0,04	0,10	0,20	0,23
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			0,01		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 3c

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	23,9	23,9	24,1	24,2	24,1
$S_{\bar{x}} \pm$	0,19	0,20	0,19	0,18	0,18
P (1-2)	-				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				-	
P (2-5)		-			

Tabelle 3: Veränderungen des Standard-Bikarbonates (mval/l) im Blut der Arteria femoralis (3a) und Vena femoralis (3b) des belasteten Beins sowie der Vena femoralis des ruhenden Beins (3c).

Tabelle 4a

n=16	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	+0,28	+0,13	+0,56	+0,82	+0,48
$S_{\bar{x}} \pm$	0,33	0,30	0,28	0,26	0,25
P (1-2)	-				
P (1-3)	0,02				
P (3-4)			0,05		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 4b

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	+0,39	-1,81	+0,15	+0,63	-0,95
$S_{\bar{x}} \pm$	0,24	0,43	0,23	0,24	0,29
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			0,01		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 4c

n=21	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	+0,07	+0,0	+0,27	+0,17	+0,10
$S_{\bar{x}} \pm$	0,24	0,22	0,24	0,20	0,20
P (1-2)	-				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				0,1	
P (2-5)		-			

Tabelle 4: Veränderungen des Basen-Überschusses (mval/l) im Blut der Arteria femoralis (4a) und Vena femoralis (4b) des belasteten Beins sowie der Vena femoralis des ruhenden Beins (4c).

Tabelle 5a

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	1198,3	1378,3		971,0	1150,3
$S_{\bar{x}} \pm$	82,61	101,97		105,74	77,42
P (1-2)	0,02				
P (1-4)	-				
P (4-5)				0,05	
P (2-5)		0,05			

Tabelle 5b

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	1333,8	3211,0		1149,5	2409,2
$S_{\bar{x}} \pm$	58,99	393,42		113,23	397,12
P (1-2)	0,01				
P (1-4)	-				
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 5c

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	+115,5	+1832,7		+178,5	+1258,8
(1-2)	0,01				
P (1-4)	-				
P (1-5)				0,01	
P (2-5)		0,02			

Tabelle 5: Veränderungen der Laktatkonzentration ($\mu\text{Mol/l}$) im Blut der Arteria femoralis (5a) und Vena femoralis (5b) des belasteten Beins und daraus resultierende arterio-venöse Differenzen (5c).

Tabelle 6a

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	99,7	92,9		70,5	62,2
$S_{\bar{x}} \pm$	9,85	9,94		5,63	5,42
P (1-2)	-				
P (1-4)	0,02				
P (4-5)				-	
P (2-5)		0,01			

Tabelle 6b

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	85,5	118,7		69,8	96,7
$S_{\bar{x}} \pm$	5,21	7,46		6,96	12,24
P (1-2)	0,01				
P (1-4)	0,05				
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,05			

Tabelle 6c

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	-14,20	+24,01		-3,52	+33,4
P (1-2)	0,01				
P (1-4)	-				
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		-			

Tabelle 6: Veränderungen der Pyruvatkonzentration ($\mu\text{Mol/l}$) im Blut der Arteria femoralis (6a) und Vena femoralis (6b) des belasteten Beins und daraus resultierende arterio-venöse Differenzen (6c).

Tabelle 7a

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	14,63	19,61		14,75	20,30
$S_{\bar{x}} \pm$	3,46	5,24		2,58	2,44
P (1-2)	0,01				
P (1-4)	-				
P (4-5)				0,05	
P (2-5)		-			

Tabelle 7b

n=11	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	16,07	20,90		16,62	25,70
$S_{\bar{x}} \pm$	1,14	2,76		0,87	2,01
P (1-2)	0,01				
P (1-4)	-				
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		-			

Tabelle 7: Veränderungen des Laktat/Pyruvat-Quotienten im Blut der Arteria femoralis (7a) und Vena femoralis (7b) des belasteten Beins.

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	7,372	7,270	7,373	7,382	7,320
$S_{\bar{x}} \pm$	0,006	0,018	0,006	0,006	0,014
F (1-2)	0,01				
F (1-3)	-				
F (3-4)			0,02		
P (4-5)				0,01	
F (2-5)		0,02			

Tabelle 8: pH-Veränderungen im femoralvenösen Blut des belasteten Beins.

Tabelle 9a

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	44,5	31,6	43,5	45,5	34,6
$S_{\bar{x}} \pm$	1,96	1,89	1,77	1,26	1,20
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		-			

Tabelle 9b

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	77,1	51,5	76,5	79,5	60,5
$S_{\bar{x}} \pm$	2,45	4,33	2,26	1,45	4,60
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			0,05		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,05			

Tabelle 9: Veränderungen des Sauerstoffdruckes [mmHg] (9a) und der Sauerstoff-Sättigung [%] (9b) im femoralvenösen Blut des belasteten Beins.

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	43,4	54,4	43,3	42,5	49,3
$\sigma_{\bar{x}} \pm$	0,87	2,24	0,78	0,91	1,97
$p(1-2)$	0,01				
$p(1-3)$	-				
$p(3-4)$			-		
$p(4-5)$				0,01	
$p(2-5)$		0,01			

Tabelle 10: Veränderungen des aktuellen Kohlensäuredruckes (mmHg) im femoralvenösen Blut des belasteten Beins.

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	22,6	19,7	22,8	23,1	21,2
$\sigma_{\bar{x}} \pm$	0,37	0,69	0,37	0,42	0,48
$p(1-2)$	0,01				
$p(1-3)$	-				
$p(3-4)$			-		
$p(4-5)$				0,01	
$p(2-5)$		0,02			

Tabelle 11: Veränderungen des Standard-Bikarbonates (mval/l) im femoralvenösen Blut des belasteten Beins.

n=13	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	-0,28	-3,21	-0,15	+0,05	-1,51
$S_{\bar{x}} \pm$	0,36	0,86	0,31	0,45	0,44
P (1-2)	0,01				
P (1-3)	-				
P (3-4)			-		
P (4-5)				0,01	
P (2-5)		0,05			

**Tabelle 12: Veränderungen des Basen-Überschusses (mval/l)
im femoralvenösen Blut des belasteten Beins.**

Herrn Professor Dr. med. F. Heinrich möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas sowie die mir zuteil gewordene Förderung und Anleitung herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 31.3.1940 wurde ich, Winfried Herbert Kluge, als dritter Sohn des Studienrates Dr. Richard Kluge und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Baldauf-Rümmler, in Zschopau/Sachsen geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Grundschule in Zschopau, von 1950 bis 1955 das Realgymnasium in Rüsselsheim und von 1955 bis 1960 das Aufbaugymnasium im Schuldorf Bergstraße in Seeheim. Dort legte ich im Februar 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Justus Liebig-Universität Giessen, bestand nach 2 Semestern die naturwissenschaftliche, nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung und nach 11 Semestern am 7.2.1967 die ärztliche Prüfung.

Als Medizinalassistent war ich 10 Monate in den Medizinischen Kliniken und Polikliniken, 4 Monate in der Chirurgischen Klinik, 3 Monate in der Orthopädischen Klinik, 3 Monate in der Kinderklinik und 4 Monate in der Frauenklinik der Justus Liebig-Universität Giessen tätig. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 1.4.1969. Danach arbeitete ich von 1969 bis 1971 in der Inneren Abteilung des Bundeswehr-Krankenhauses Giessen und bin seit 1.1.1972 wieder an den Medizinischen Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität Giessen.

